SYNTHETISCHE STUDIEN AN INDOLO [3,2-b] CHINOLINEN

Derivate der Alkaloide Cryptolepin und Chindolin

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DES FACHBEREICHS PHARMAZIE
DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN

VORGELEGT VON
KERSTIN VENTZKE
aus
BREMERHAVEN

Berlin 1985

Druck: Copy-Center in Dahlem
Ladenbergstraße 2-4
1000 Berlin 33
Tel. 831 40 25

SYNTHETISCHE STUDIEN AN INDOLO [3,2-b] CHINOLINEN

Derivate der Alkaloide Cryptolepin und Chindolin

INAUGURAL- DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DES FACHBEREICHS PHARMAZIE

DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN

VORGELEGT VON

KERSTIN VENTZKE

aus

BREMERHAVEN

Berlin 1985

1. Gutachter: Prof. Dr. K. G ö r l i t z e r

2. Gutachter: Prof. Dr. P. N i c k e l

Tag der mündlichen Prüfung: 29. April 1985

meinen Eltern
und Achim

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Professor Dr. K. Görlitzer

am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin angefertigt.

Für die ständige Gesprächsbereitschaft und großzügige Unterstützung danke ich Herrn Prof. Görlitzer besonders herzlich.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549619_0066

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1

2 Problemstellung 6

THEORETISCHER TEIL

3 Darstellung der N-Oxide 9

3.1 Darstellung des Dioxychindolins 9

3.2 Darstellung der Indolether 11

3.3 Darstellung des Oxychindolins 12

3.4. Darstellung des N-Methyl-Oxychindolins 17

4 Darstellung weiterer Grundkörper 18

4.1 Darstellung des Chindolins 19

4.2 Darstellung des Methylchindolins 22

5 Chlorierung 25

6 Oxidation zu den Chlor-N-Oxiden 29

7 Nitrierung 31

7.1 Darstellung der nitrierten N-Oxide 31

7.2 Versuche zur Nitrierung des Dioxychindolins 35

7.3 Versuche zur Desoxygenierung der nitrierten Produkte 37

8 Acetylierungen 40

8.1 Acetylierungen in 10-Position 40

8.2 Umlagerung zu den 11-Acetoxychindolinen 45

8.3 Diacetylierungsprodukt 48

9 Verhalten gegenüber Thionierungsreagentien 50

10 O- und N-Alkylierungsprodukte 53

10.1 Edukt: Chinoline 53

10.2 Edukt: Chinolone 54

10.3 Chloroquinanaloge anellierte Chinoline 58

10.3.1 Darstellung der Thioether 63

10.3.1 Darstellung der 11-Aminoverbindungen 65

11 Darstellung einer vinylogen Hydroxamsäure 76

12 Biologische Prüfung 81

13 Zusammenfassung 82

14 Danksagungen 84

EXPERIMENTELLER TEIL

15 Beschreibung der Versuche 85

15.1 Allgemeine Angaben 85

15.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften 87

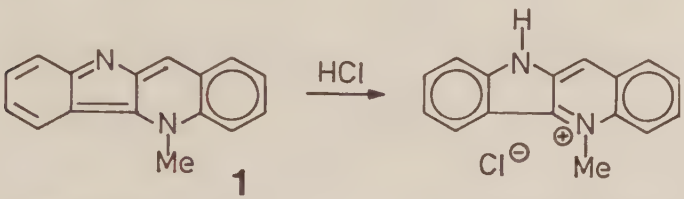
15.3 Einzelvorschriften und Analytik 93

16 Literaturverzeichnis 131

Lebenslauf

1. Einleitung

1929 untersuchte CLINQUART [1] einen in West-Afrika beheimateten Strauch der Asclepiadaceae, Cryptolepis triangularis, und isolierte aus seinen Wurzeln ein Alkaloid, das er Cryptolepin (**1**) nannte.

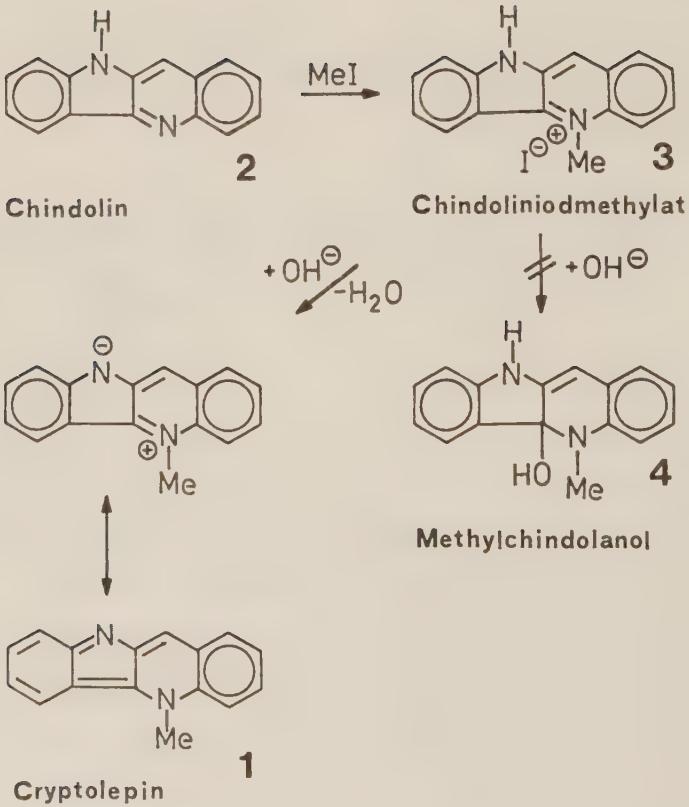


1

Cryptolepin **Cryptolepin-HCl**

Formelschema 1

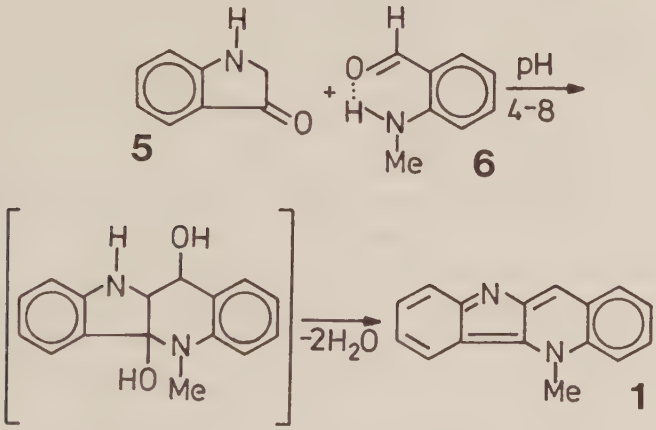
Bei diesem Alkaloid, das auch aus einer anderen Pflanze dieser Gattung, Cryptolepis sanguinolenta, isoliert werden konnte, handelt es sich um eine violett kristallisierende Base, deren Salze gelb gefärbt sind.
Auf ihre pharmakologischen Wirkungen wurde sie ab 1937 von RAYMOND-HAMET [2] untersucht. Aus der Volksmedizin war bis dahin bekannt, daß die Cryptolepis-Arten bzw. ihre Extrakte als Stomachicum sowie gegen Müdigkeit und Steifheit eingesetzt wurden [2,3], später finden sich in der Literatur auch Hinweise auf die Anwendung bei Harnwegsinfektionen und Malaria [4].
RAYMOND-HAMET fand nun für Cryptolepin eine blutdrucksenkende Wirkung, außerdem einen Abfall der Körpertemperatur. Zusammen mit SCHLITTLER und GELLERT [3] aus Basel veröffentlichte er 1951 die Strukturaufklärung von **1** als Anhydronium-Base.
Es hatte sich herausgestellt, daß die Verbindung bereits vor ihrer Isolierung aus der Pflanze 1906 von FICHTER und BOEHRINGER [5] synthetisiert worden war. Diese Autoren hatten eine Pseudobase **4** postuliert, die entsteht, wenn nach Methylierung von Chindolin (**2**) zum Chindoliniodmethylat (**3**) mit Natronlauge versetzt wird.



Formelschema 2

Da am Baseler Institut die alten FICHTER'schen Präparate noch vorhanden waren, konnten SCHLITTLER und Mitarbeiter anhand von Mischschmelzpunkten und Vergleich der UV-Spektren leicht beweisen, daß die von FICHTER als Methylchindolanol bezeichnete Substanz **4** und Cryptolepin identisch waren.

Eine weitere Synthese zum Cryptolepin von SCHÖPF[6] besteht in der Kondensation von Indoxyl (**5**) und o-Methylaminobenzaldehyd (**6**).



Formelschema 3

1980 gelang es, das Alkaloid Cryptolepin (**1**) auch aus einer anderen Pflanze zu isolieren, der Malvaceae Sida acuta, beheimatet in Sri Lanka[7].

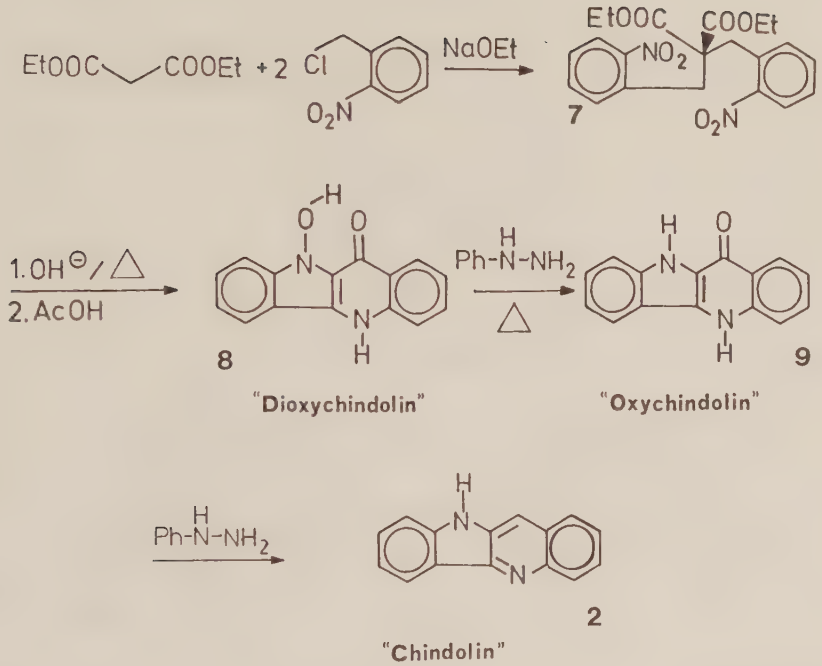
Sida-Arten haben dort ein weites Einsatzfeld als Adstringens, Antidot gegen Skorpionstiche und Schlangenbisse, bei Tuberkulose, Nervenleiden, Harnblaseninfektionen und Herzkrankheiten.

Mit der pharmakologischen Untersuchung des Cryptolepins befassen sich heute mehrere Arbeitskreise:

BOAKYE-YIADOM und HEMAN-ACKAH[8] in Ghana prüfen die antimikrobielle Wirksamkeit dieser Substanz. So konnten bisher Wirkungen gegen Staphylococcus aureus, einige pathogene Keime des Harntraktes und Candida albicans nachgewiesen werden[8].

GUNATILAKA und Mitarbeiter[7] berichten von antimikrobieller Aktivität gegen Proteus vulgaris.

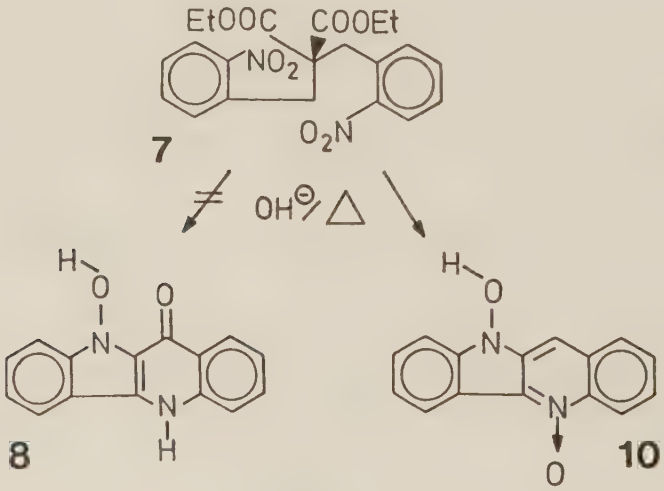
In Nigeria hingegen beschäftigt man sich mit der antiinflammatorischen[9] und der vasodilatatorischen[8,10,11] Wirksamkeit: Auf isolierte Darmarterien der Ratte übt Cryptolepin keine Wirkung aus, erst bei noradrenalininduzierter Kontraktion ist es - in höheren Dosen- in der Lage, diesen Effekt aufzuheben, in niedrigen Dosen hingegen steigert es die Noradrenalin-Wirkung. Von den Autoren wird ein kompetitiver Antagonismus um die neuronale Aufnahme diskutiert. Die antagonisierende Wirkung von Cryptolepin kann - Ca^{2+}- abhängig - von Prostaglandin E_2 aufgehoben werden.
Weitere Untersuchungen[9] ergaben, daß carrageenin-induzierte Ödeme durch das Alkaloid verhindert werden können, wofür eine Rezeptorvermittlung angenommen wird. Eine Inhibition der Prostaglandinsynthese wurde nicht gefunden.
Bei einer erneuten Bearbeitung von Cryptolepis sanguinolenta konnte 1978 erstmals auch Chindolin (**2**), die Vorstufe der FICHTER'schen Synthese von Cryptolepin, aus einer Pflanze isoliert werden[12] .
FICHTER und BOEHRINGER[5] hatten das Chindolin aus Bis-(o-nitrobenzyl)-malonester (**7**) durch Einwirkung von alkoholischem Alkali und Reduktion des hierbei entstehenden " Dioxychindolins " **8** erhalten *(Formelschema 4)*.
Vor ihnen war schon SCHÜTZENBERGER[13] - durch Erhitzen von Indigweiß mit Bariumhydroxid und Zinkstaub - und GIRAUD[14] - durch Reduktion der Carbonsäure des Chindolins, dem " Flavindin " - die Synthese dieser Substanz gelungen, ohne allerdings die Struktur richtig ermittelt zu haben.



Formelschema 4

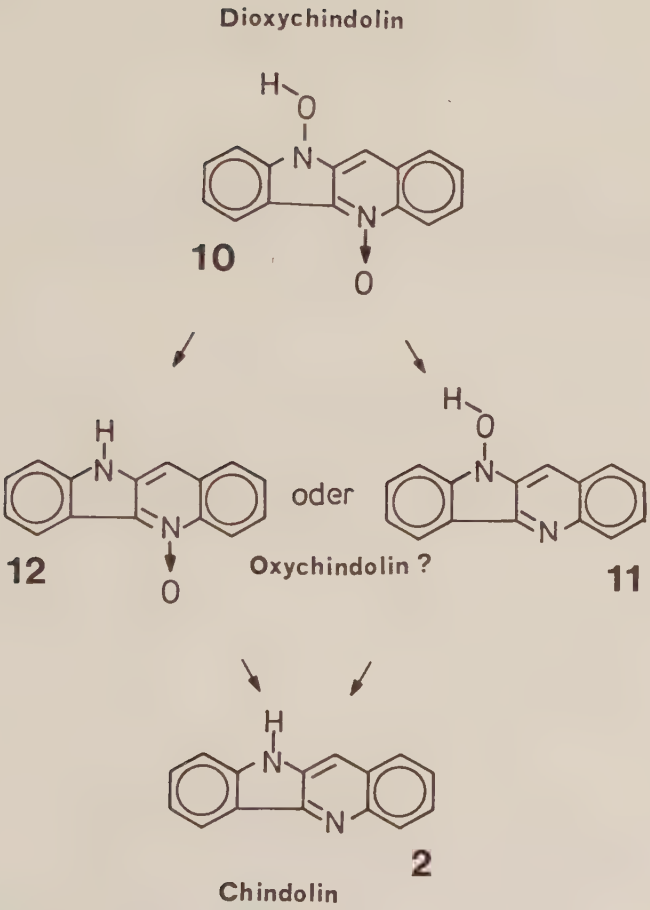
2. Problemstellung

Beim Nacharbeiten der Synthese von FICHTER und BOEHRINGER [5,15] stellten GÖRLITZER und WEBER[16] 1981 fest, daß es sich beim "Dioxychindolin" nicht, wie postuliert, um ein anelliertes Chinolon **8** handelt, sondern um ein Chinolin-N-Oxid **10** .



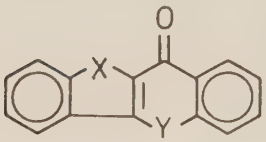
Formelschema 5

Es sollte zunächst festgestellt werden, welche Struktur dem Oxychindolin zukommt *(Formelschema 6)* und die richtige Struktur einiger interessanter Substitutionsprodukte aus der Dissertation von BOEHRINGER[15] ermittelt werden. Dazu zählen Alkylierungs-,Nitrierungs- und Acetylierungsprodukte.
Durch die N-Oxid-Struktur des Dioxychindolins ergeben sich neue Aspekte: Während die Reaktivität eines Pyridinringes durch den aromatisch gebundenen Stickstoff herabgesetzt wird, verbessert sie sich bei Pyridin-N-Oxiden für die Substitution in p-Stellung deutlich.



Formelschema 6

Außerdem sollte in Analogie zu anderen Arbeiten im Arbeitskreis [17-20] das Verhalten des Grundgerüstes mit X = NH, NCH_3 und Y = NH gegen Thionierungs- und Alkylierungsreagentien untersucht werden.



X= CH_2, NH, NCH_3, NTos, O, S, SO_2
Y= NH , NCH_3, NEt , O , S

Formelschema 7

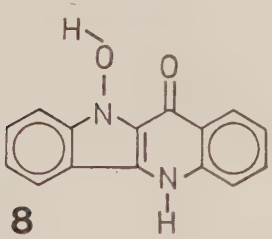
Aufgrund der in der Einleitung dargelegten Wirkungen von Cryptolepin, bestand Anlaß zu der Annahme, daß dem System des Chindolins bzw. dem des korrespondierenden Chinolons ein gewisses therapeutisches Potential innewohnt.

THEORETISCHER TEIL

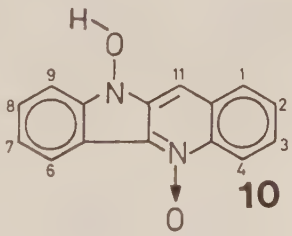
3. Darstellung der N-Oxide

3.1. Darstellung des Dioxychindolins

Ausgangspunkt zur Synthese der N-Oxide war eine Dissertation aus dem Jahre 1907 von Rudolf BOEHRINGER[15]. Er bisalkylierte Malonsäurediethylester mit 2-Nitrobenzylchlorid[21] und cyclisierte unter Einwirkung von 50proz. Natronlauge zum Dioxychindolin *(Formelschema 4)*.
Die von ihm dafür angegebene Struktur eines N-Hydroxyindolochinolons **8** wurde 1981 von GÖRLITZER und WEBER[16] zum N-Hydroxyindolochinolin-N-Oxid **10** korrigiert.



8



10

Formelschema 8

Die Darstellung des Dioxychindolins erwies sich als aufwendig. So fiel das Na-Salz der Verbindung **10** als violetter "Schlamm" an, der zur Reinigung mehrfach in Natronlauge gerührt werden mußte.
Das freigesetzte Dioxychindolin selbst ist in organischen Lösungsmittel schwer- bis unlöslich, in den meisten zersetzt es sich beim Erhitzen. Zum Umkristallisieren kann man lediglich Ethanol verwenden, wobei aus einem Liter Lösungsmittel 0,5 g Substanz erhalten werden.

Trotz mehrfacher Umkristallisation konnte zunächst kein interpretierbares 250-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **10** erhalten werden. Dieses gelang erst nach Behandlung mit alkalischer H_2O_2-Lösung. Der Verdacht, es könne sich bei **10** um ein bei N-Oxiden häufig auftretendes Radikal handeln, wurde durch die Aufnahme eines ESR-Spektrums ausgeräumt. Die Substanz zeigte keine paramagnetischen Eigenschaften.

Das 250-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum zeigt bei 11.71 ppm ein scharfes Singulett für die N-Hydroxyfunktion, das nach Austausch mit D_2O nicht mehr registriert wird. Die aromatischen Protonen erscheinen im Bereich von 7.67-8.87 ppm mit einem Singulett, drei Dubletts, einem Triplett und einem Multiplett.
Das Singulett, die Dubletts und das Triplett entsprechen einem Proton, das Multiplett weist die Intensität von vier Protonen auf.

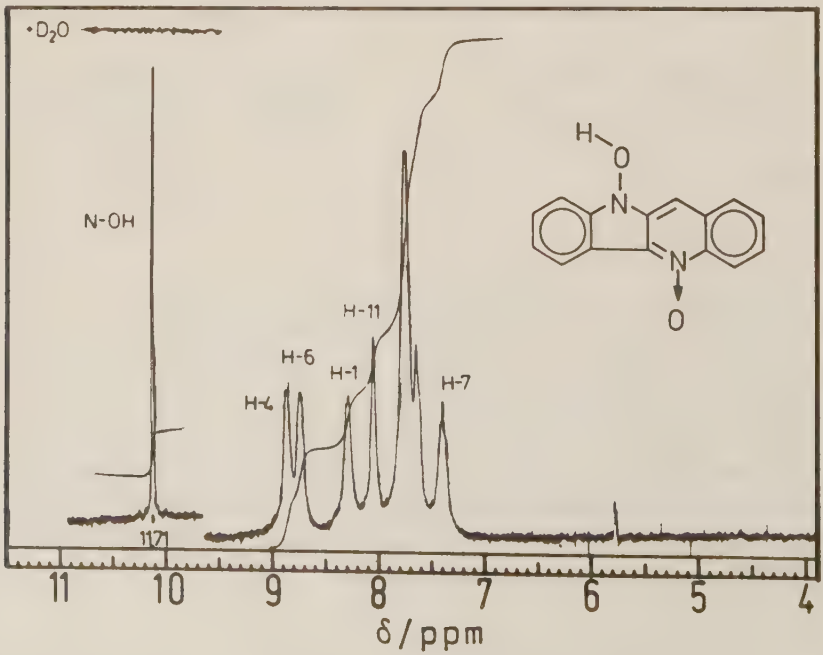
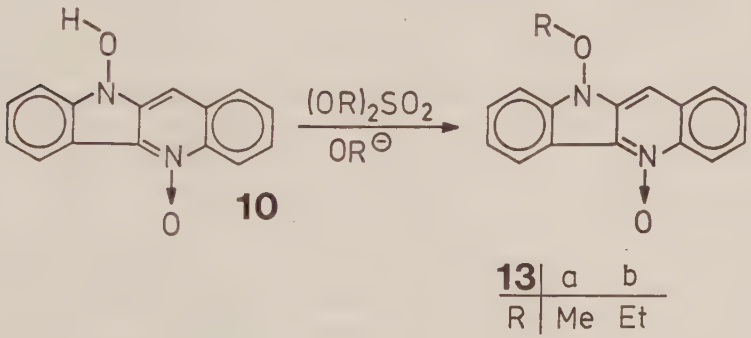


Abb. 1: 250-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (Ausschnitt) von **10** in [D_6]DMSO

Die Protonen lassen sich wie folgt zuordnen : Bei tiefstem Feld wird das Dublett des H-4 (8.86 ppm) registriert, mit zunehmender Feldstärke treten H-6 (8.73 ppm) und H-1 (8.28 ppm) als Dubletts in Resonanz. Für das Triplett bei 7.39 ppm verbleiben die Protonen 2,3,7,8 oder 9, wobei aufgrund eines Vergleichs mit Literaturangaben[22] das H-7 angenommen wird.

3.2. Darstellung der Indolether

Besser handhaben lassen sich die Indolether der N-Hydroxygruppe von **13** . Sie werden in guten Ausbeuten erhalten, wenn man Dioxychindolin **10** mit Dialkylsulfat in dem entsprechenden Alkoholat unter Eiskühlung behandelt[5,15].



13	a	b
R	Me	Et

Formelschema 9

Strukturbeweise für **13**

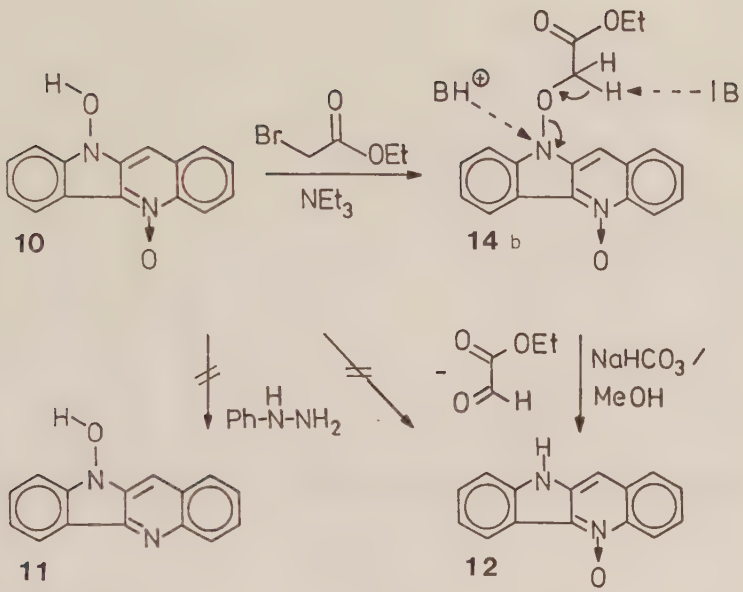
Die erfolgreiche Alkylierung von **10** beweist das Fehlen des N-OH-Peaks im ^{1}H-NMR-Spektrum unter gleichzeitigem Auftreten von aliphatischen Protonen. Während die Lage der übrigen aromatischen Protonen nahezu unverändert bleibt, weist die Tieffeldverschiebung des Singuletts (H-11) auf eine entsprechende Beeinflussung durch die benachbarte Alkylgruppe hin.

Im Massenspektrum der Verbindung **13** b mit dem Molpeak *m/z* 278 wird zunächst die Alkylgruppe zum Fragmention *m/z* 249 (11%) bzw. die gesamte Alkoxygruppe zum Basispeak *m/z* 233 abge-

spalten. Es folgt der charakteristische Abbau des Grundgerüstes, der, ausgehend vom Basispeak, einerseits durch Sauerstoffelimination zum Bruchstück *m/z* 217 (7.6%) und andererseits durch Skelettumlagerung unter CO-Abspaltung zum Ion *m/z* 205 (13.4%) führt. Die Fragmentionen *m/z* 178 und *m/z* 151 zeigen zweimalige Elimination von HCN.

3.3. Darstellung des Oxychindolins

Die Darstellung des Oxychindolins **12** gelang zunächst nicht. Die Reduktion der Hydroxygruppe am Indolstickstoff in Phenylhydrazin[23] , wie sie FICHTER und BOEHRINGER[5] beschrieben hatten, war nicht nachvollziehbar *(Formelschemata 4 + 10)*. Der Zusatz hochsiedender Lösungsmittel wie Xylol und DMF, um den Anteil gelösten Dioxychindolins **10** zu erhöhen, führte zu keinem Erfolg. Auch der Versuch, **10** durch Erhitzen in DMF bei 150° in Position 10 selektiv zu reduzieren, schlug fehl (beschrieben von HIROTA und Mitarbeitern[24] bei der Darstellung von 9-Deazaxanthinen aus 7-Hydroxy-9-Deazaxanthinen). Anhand von später hergestellten Vergleichssubstanzen konnte aber dc festgestellt werden, daß die verschiedenen bekannten Oxidationsstufen (Verbindungen **2**, **9**, **10** und **12**) nebeneinander vorlagen, von denen aber keine in ausreichender Menge isoliert werden konnte.
Zum Oxychindolin **12** gelangt man erst, wenn man Dioxychindolin **10** nach einer Methode von SOMEI und TSUCHIYA[25] mit α-Bromessigsäurealkylester alkyliert und die CH-acide Verbindung **14** mit Basen unter schonenden Bedingungen spaltet, wobei Ethylglyoxylat und **12** entstehen *(Formelschema 10)*.



Formelschema 10

Strukturbeweise für **12** *und* **14**

Im ^{1}H-MNR-Spektrum der Verbindung **14**b zeigt sich das Singulett des H-11 mit 8.29 ppm weiter paramagnetisch verschoben als es bei **13** der Fall gewesen ist. Die drei Dubletts der Protonen an C-4, 6 und 1 erscheinen unverändert bei 8.82, 8.71 und 8.23 ppm. Dagegen wird bei 7.91 ein viertes Dublett registriert, das um mindestens 0.13 ppm tieffeldverschoben wurde. Aufgrund seiner einfachen o-Koppplung mit einer Kopplungskonstanten von J=8.1 Hz wird es dem H-9 zugeordnet, d.h. die frei drehbare Estergruppe am Indolstickstoff beeinflußt die Protonen in Position 9 und 11.

Im Bereich der aliphatischen Protonen werden zunächst die Protonen der isolierten Methylengruppe bei 5.29 ppm als Singulett aufgezeichnet, die Ethylgruppe des Esters folgt

mit dem Quadruplett bei 4.25 ppm und dem Triplett bei 1.25 ppm.

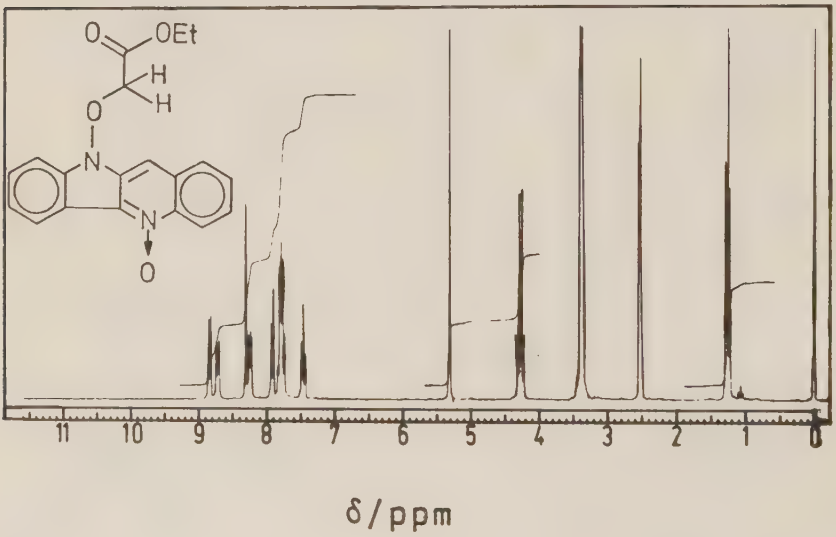
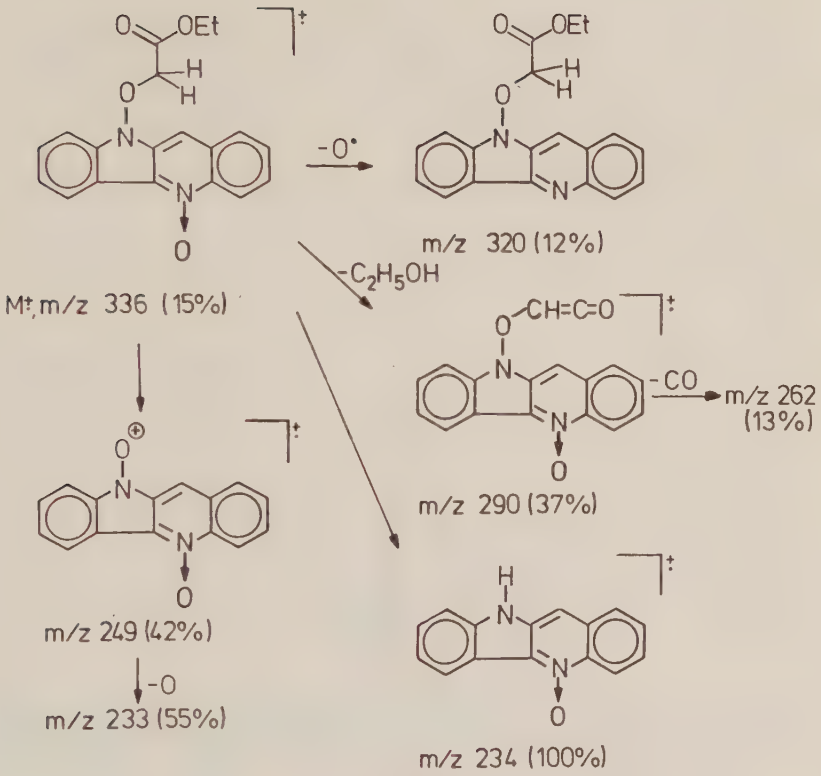


Abb. 2: 250-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **14**b in [D_6]DMSO

Die intensive Carbonylschwingung des Esters ist im IR-Spektrum bei 1760 cm^{-1} zu beobachten.
Der Abbau im Massenspektrometer erfolgt vom Molpeak *m/z* 336 über Sauerstoffabspaltung (*m/z* 320) bzw. C_2H_5OH-Elimination zum Fragmention *m/z* 290. Der Verlust der gesamten Estergruppierung ist am Fragmention *m/z* 249 (42%) zu erkennen.
Nach Abspaltung des zweiten Sauerstoffs kommt es zum bekannten Abbau des Grundgerüstes (vergl. Kap.3.2.+ *Formelschema 11*).



Formelschema 11: Hauptfragmente des Zerfalls von **14**b (200°)

Die erfolgreiche N-O-Spaltung von **14** zum Oxychindolin **12** läßt sich durch die Hochfeldverschiebung der Protonen H-11 und H-9 im ^{1}H-NMR-Spektrum beweisen. Damit ist dieses Spektrum dem der Verbindung **10**, des Dioxychindolins, sehr ähnlich: Es treten nur geringe Unterschiede in der Resonanz des Indol- bzw. Hydroxyindolprotons und des H-11 auf (vergl. *die Abbildungen 1 + 3*).

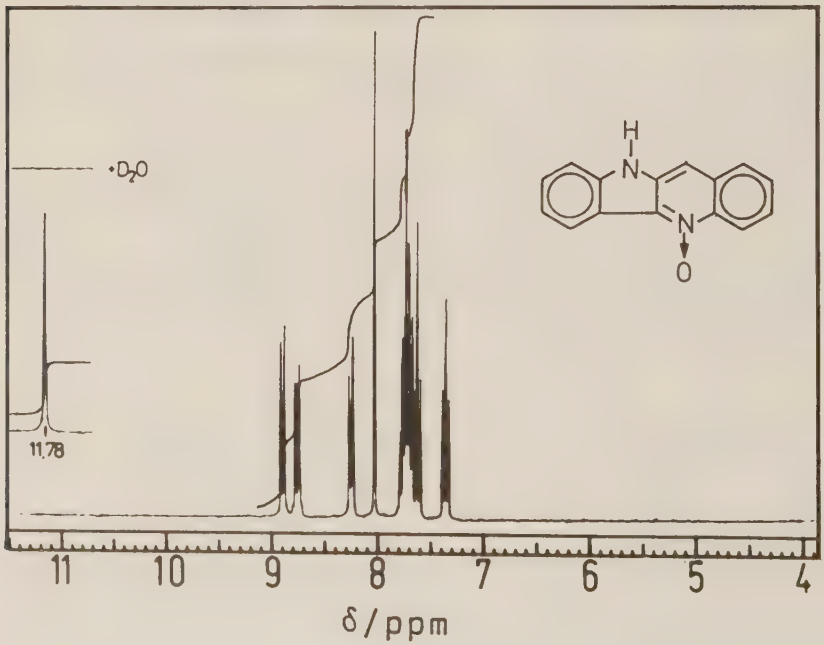


Abb. 3: 250-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (Ausschnitt) von **12** in [D_6]DMSO

Im Massenspektrum von **12** ist der Molpeak von *m/z* 234 gleichzeitig Basispeak.
An der Schwingung bei 1285 cm^{-1} im IR-Spektrum ist der Erhalt der N-Oxidfunktion zu erkennen. Das Indol-NH absorbiert bei 3040 cm^{-1}.

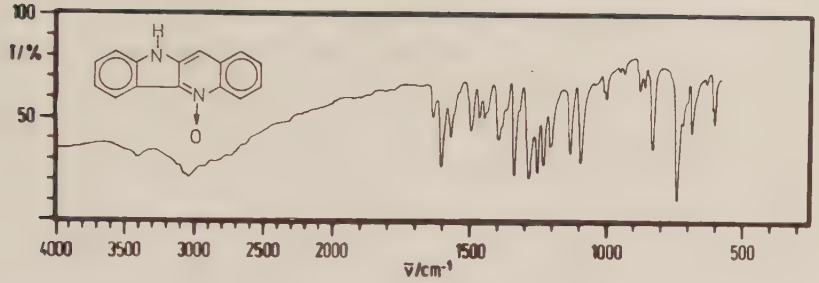


Abb. 4 : IR-Spektrum von **12** in KBr

Der Vergleich der Eigenschaften des Oxychindolins **12** mit denen des von BOEHRINGER [5,15] synthetisierten Monooxidationsproduktes, wie Schmelzpunkt und Löslichkeit in verschiedenen organischen Lösungsmitteln bzw. dem Verhalten gegenüber NaOH, spricht für die Identität seines "Oxychindolins" mit der Verbindung **12**. Der chemische Beweis erfolgt über die Nitrierung, beschrieben in Kap.7.1.

3.4. Darstellung des N-Methyl-Oxychindolins

Zur Klärung der Frage, ob sich das Indol selektiv alkylieren lassen würde, wurde **12** mit MeI/NaH in DMF umgesetzt. Diese Reaktion führte überwiegend zum N-Methyl-Oxychindolin **15**. Die Strukturaufklärung eines dabei anfallenden Nebenproduktes **18** wird in Kap.4.2. behandelt.

Formelschema 12

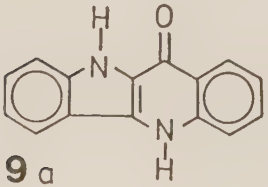
Strukturbeweise für **15**

Nach dem Massenspektrum und der Verbrennungsanalyse von **15** liegt ein Monomethylierungsprodukt vor.

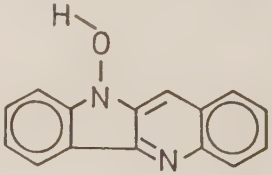
Im ^{1}H-NMR-Spektrum tritt anstelle des NH-Protons ein Singulett bei 3.96 für die N-CH_3-Gruppe auf.

4. Darstellung weiterer Grundkörper

Das von FICHTER und BOEHRINGER[5,15] postulierte Indolochinolon **9** a , von ihnen als "Oxychindolin" bezeichnet, kann nach GÖRLITZER und WEBER[26] erhalten werden, wenn 2-Chloracetylaminobenzoesäure mit Anilin umgesetzt und anschließend mit Polyphosphorsäure durchcyclisiert wird.



9 a



11

Formelschema 13

Eine weitere, theoretisch denkbare Struktur des einfach oxidierten Systems, das N-Hydroxyindolochinolin **11** (vergl. auch *Formelschema 6*) konnte nicht synthetisiert werden.

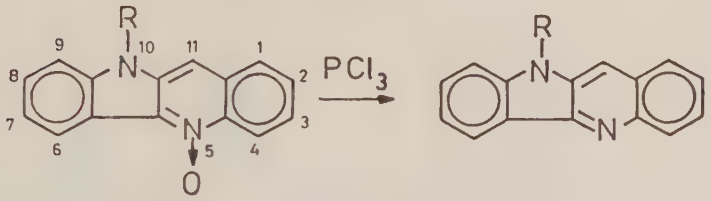
Alle Versuche, selektiv das N-Oxid von **10** zu reduzieren, schlugen fehl.

So konnten aus Ansätzen mit den zur Reduktion von Pyridin-N-Oxiden gebräuchlichen Reduktionsmitteln PCl_3[27,28], PBr_3[29], P_2I_4[30] nur Gemische unterschiedlicher Zersetzungsprodukte neben der im folgenden beschriebenen Verbindung **2** erhalten werden.

Bei dem oben erwähnten Reinigungsprozeß (s.S.10) des Dioxychindolins **10** mit H_2O_2 hingegen blieb das Ausgangsprodukt unverändert, obwohl durch das redoxamphotere H_2O_2 eine solche Reaktion hätte stattfinden können.

4.1. Darstellung des Chindolins

Nachdem die Synthese des Oxychindolins **12** gelungen war, erwies sich die Darstellung der niedrigsten Oxidationsstufe, des Chindolins **2** , als sehr einfach. BOEHRINGER[5,15] hatte sie 1906 " mit amorphem Phosphor in ein Einschlußrohr eingetragen und mit 57proz. Jodwasserstoffsäure" durchgeführt. Bei Vorliegen des Oxychindolins erfolgt eine Reduktion des N-Oxids problemlos mit PCl_3 in $CHCl_3$[27,28] .
Ebenso kann mit den Verbindungen **13** und **15** verfahren werden.



R	12 H	15 Me	13a OMe	13b OEt

R	2 H	16 Me	17a OMe	17b OEt

Formelschema 14

Strukturbeweise für **12**, **13** *und* **15**

Die Reduktion von **12**, **13** und **15** läßt sich anhand der Veränderungen im ^{1}H-NMR-Spektrum beweisen. Zunächst durch die diamagnetische Verschiebung der dem N-Oxid sterisch nächsten Protonen an C-4 und C-6 um 0.5 ppm, außerdem anhand der Tieffeldverschiebung des Singuletts für das in p-Stellung zum N-Oxid stehende H-11 um ca. 0.3 ppm. Das Indolproton von **2** tritt bei geringeren Feldstärken (11.43 ppm) in Resonanz als das des Edukts **12** (vergl. *Abbildung 3*).

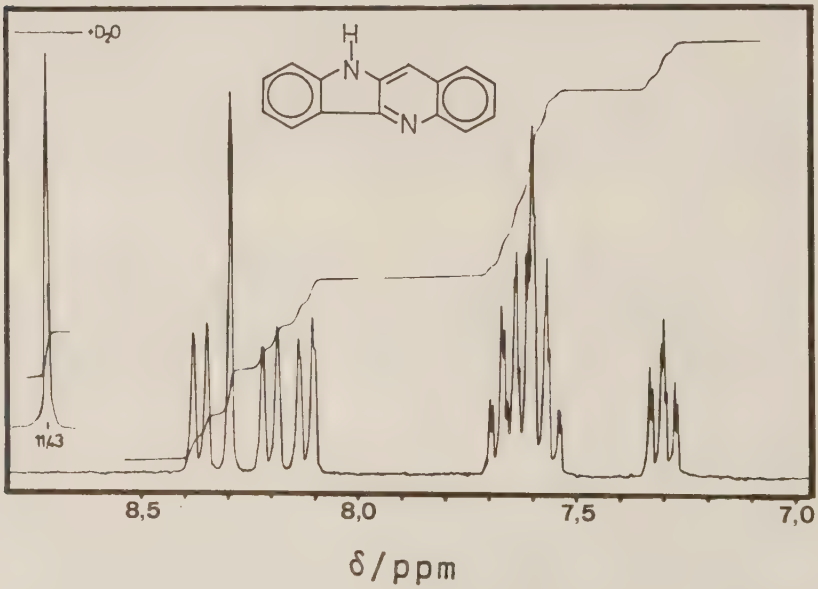


Abb. 5 : 250-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (gespreizt) von **2** in[D_6]DMSO

Im IR-Spektrum fehlen die charakteristischen N-Oxid-Absorptionen im Bereich von 1270-1300 cm^{-1}.

Im Elektronenspektrum macht sich der Verlust des Sauerstoffs durch eine hypsochrome Verschiebung des gesamtem Systems bemerkbar (*Abbildung 6*).

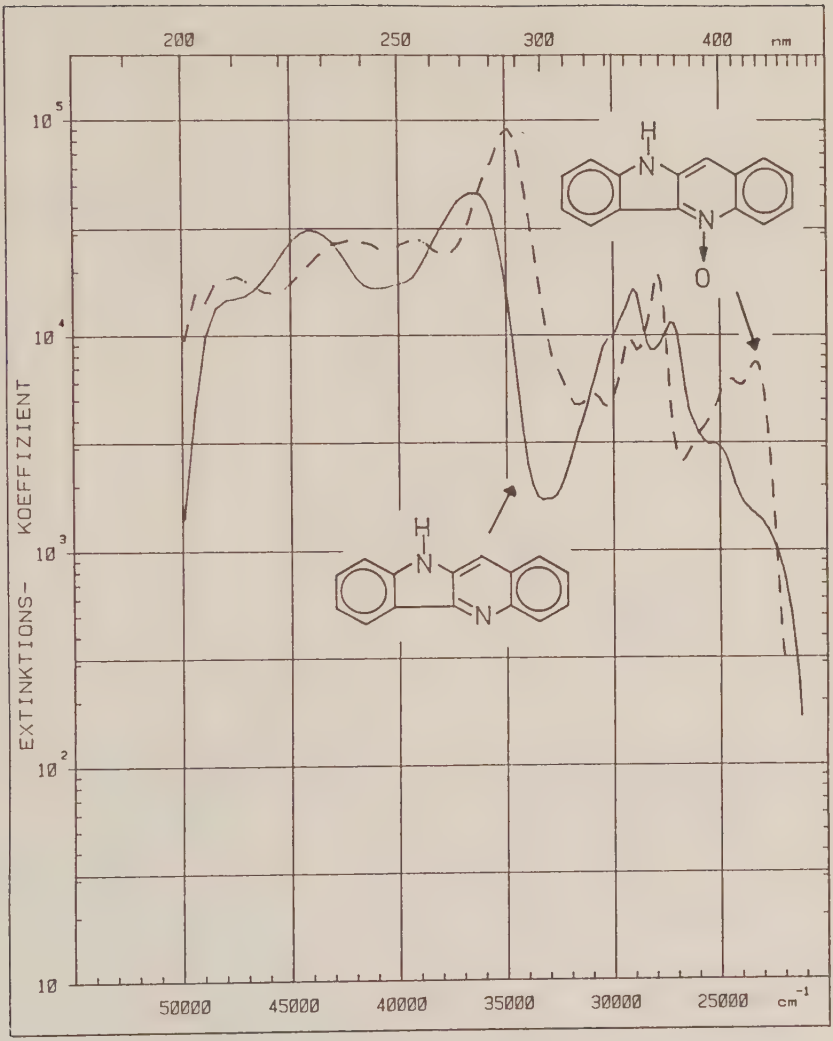
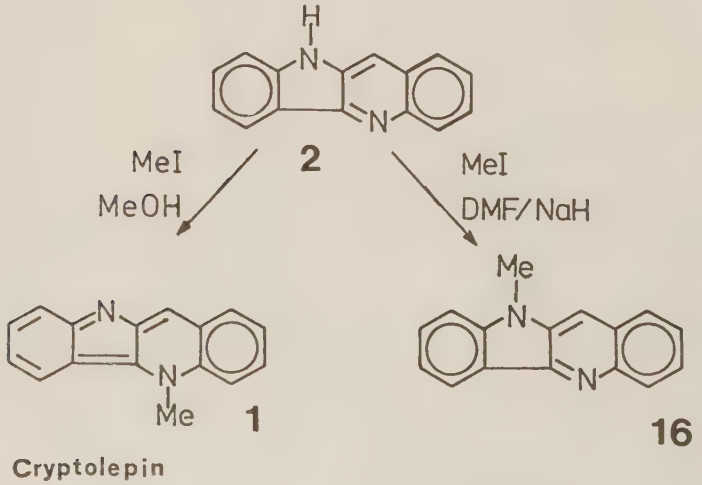


Abb.6 : UV-Spektren von **2** und **12** in MeOH

4.2. Darstellung des Methylchindolins

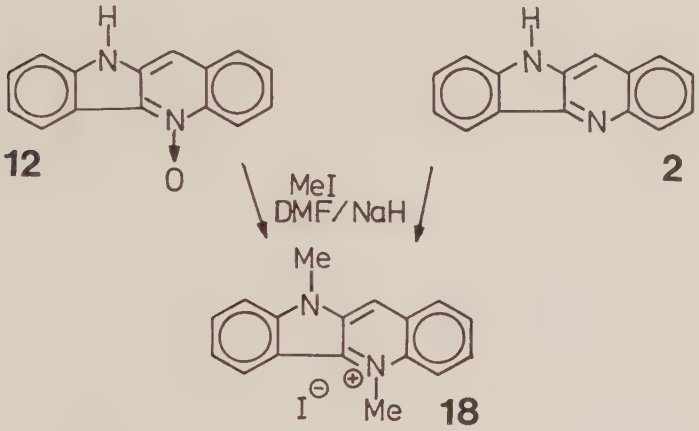
Für die Darstellung des Methylchindolins **16** standen somit zwei Wege offen, einerseits die Reduktion des Methyl-Oxychindolins **15** nach eben beschriebener Methode (Kap.4.1.), andererseits durch Methylierung des Chindolins **2** .
Während beim Arbeiten mit Methyliodid in Alkohol der elektrophile Angriff am Chinolin-Stickstoff erfolgt und das Cryptolepin **1** entsteht [5], kann die Reaktivität des Indol-Stickstoffs durch Einsatz von DMF und NaH erhöht werden, so daß am nun resultierenden Indolylanion alkyliert wird[31,32].



Formelschema 15

Bei der Methylierung mit MeI/NaH in DMF konnte, ebenso wie bei der Darstellung des Methyl-Oxychindolins **15** (Kap.3.4.) das Abscheiden eines orangefarbenen Niederschlages beobachtet werden.
Der Vergleich der spektroskopischen Daten ergab, daß die

beiden Nebenprodukte identisch waren: Sie wurden als 5,10-Dimethylchindolinium-Iodid **18** identifiziert.



Formelschema 16

Das Chindolinium-Iodid kann bei der Methylierung des Chindolins **2** direkt entstehen.
Bei der Reaktion des Oxychindolins wird zunächst durch den bei der Bildung des Indolylanions entstehenden Wasserstoff das N-Oxid reduziert und anschließend der Chinolin-Stickstoff methyliert.
Die Verbindung **18** kann auch durch Methylierung des Cryptolepins **1** erhalten werden[3].

Strukturbeweise für **16** *und* **18**
Die Existenz einer quartären Stickstoffverbindung zeigt sich in den paramagnetischen Verschiebungen im ^{1}H-NMR-Spektrum.

Besonders ausgeprägt ist dieser Effekt beim p-ständigen H-11-Singulett, daß statt bei 8.44 ppm der Verbindung **16** als Signal bei 9.57 ppm auftritt.
Die Verschiebung der Dubletts in **18** (Protonen an den C-Atomen 4,6 und 1) gegenüber **16** beträgt etwa 0.4 ppm.
Außerdem tritt bei 8.21 ppm ein weiteres Triplett auf. Hierbei handelt es sich um zwei o-Kopplungen mit J=8.4 Hz, wobei von den in Frage kommenden Protonen an C-2,3,7 und 8 das zum quartären Stickstoff p-ständige H-2 am wahrscheinlichsten ist.
Die Methylgruppe am Indol tritt bei 4.18 ppm, die am Chinolin-Stickstoff bei 5.04 ppm in Resonanz.
Im UV-Spektrum erfolgt eine bathochrome Verschiebung des langwelligsten Maximums um 26 nm.

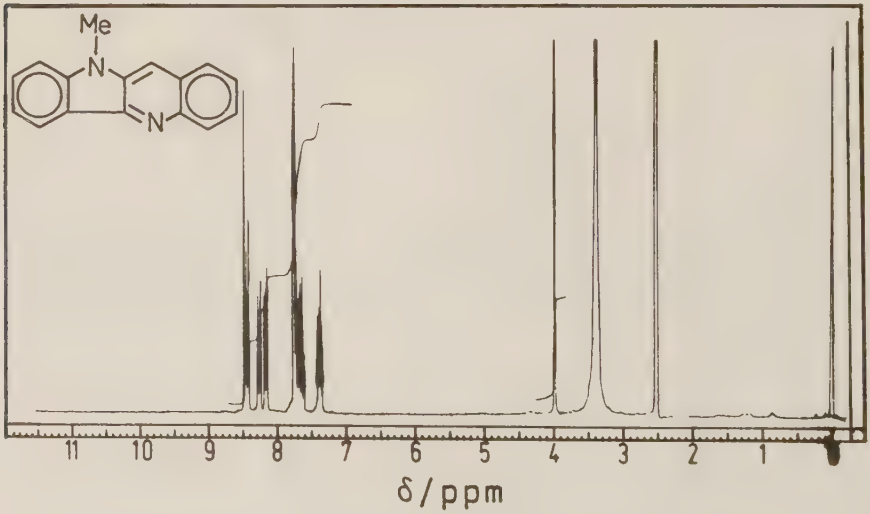


Abb. 7: 250-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **16** in [D_6]DMSO

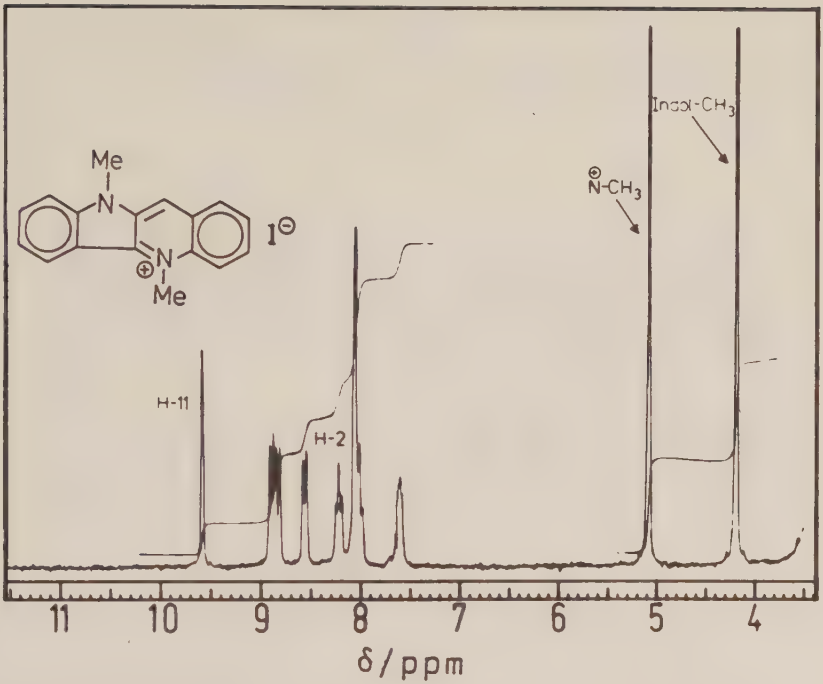
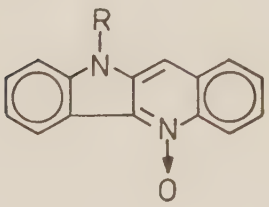


Abb. 8: 250-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum(Ausschnitt) von **18** in [D_6]DMSO

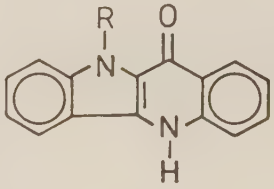
5. Chlorierung

Bei dem Versuch, nach HAMANA und Mitarbeitern[32] die N-Oxide unter Vilsmeier-Formylierungs-Bedingungen umzusetzen, erhielt man in guter Ausbeute Verbindungen, denen jedoch die erwartete Carbonylschwingung im IR-Spektrum fehlte.
Statt dessen zeigte das MS-Spektrum der Verbindung **19**d einen Molpeak von *m/z* 296 und das spezifische Isotopenmuster eines Chloratoms. Somit werden Indolochinolin-N-Oxide unter Vilsmeier-Bedingungen chloriert statt formyliert.

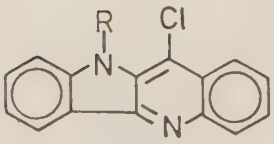
Für die Umsetzungsprodukte der N-Oxide **12** und **15** ergaben sich Spektraldaten, die man ebenfalls erhält, wenn die entsprechenden Chinolone **9** - wie von GÖRLITZER und WEBER[26] beschrieben- mit Phosphorchloriden umgesetzt werden.



	12	15	13a	13b
R	H	Me	OMe	OEt



9	a	b
R	H	Me



19	a	b	c	d
R	H	Me	OMe	OEt

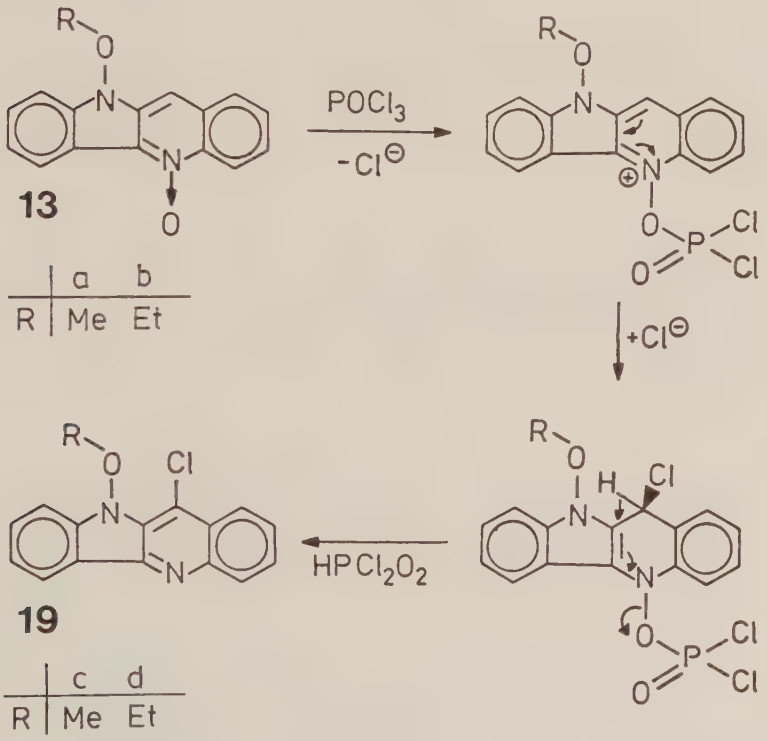
Formelschema 17

Strukturbeweise für **19**

Die Substitution in 11-Position ist am Verlust des H-11-Singuletts im ^{1}H-NMR-Spektrum zu erkennen. Den Beweis für die gleichzeitige Desoxygenierung in der 5-Stellung liefert die Hochfeldverschiebung der Protonen an C-4 und 6 sowie die

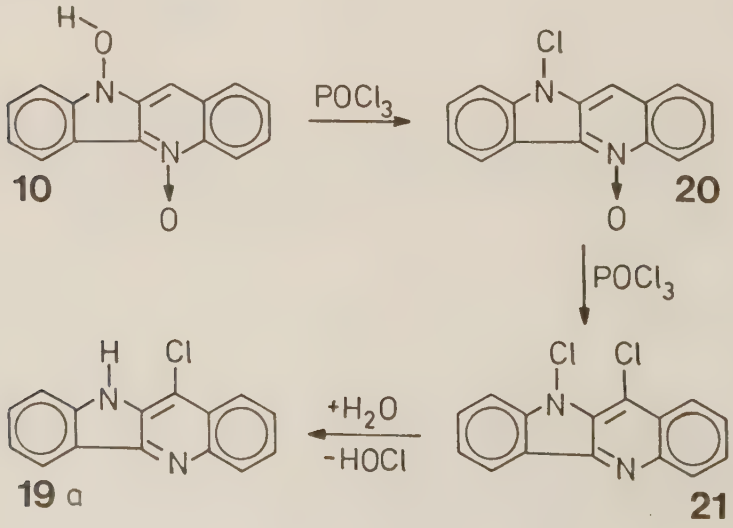
fehlende N-Oxid-Schwingung im IR-Spektrum (vergl. auch *die Abbildungen 9 und 10*).

Der Reaktionsmechanismus wird am Beispiel von **13** c und d wie folgt postuliert[33].



Formelschema 18

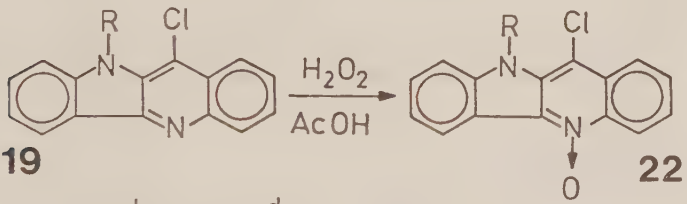
Versuche, das Dioxychindolin **10** analog zu behandeln, führten zu einem Gemisch zweier Verbindungen, die weder durch Umkristallisation, Ausschütteln mit NaOH noch sc vollständig zu trennen waren.
Die durch Natronlauge teilweise ausschüttelbare Verbindung ließ sich durch dc Vergleich und das ^{1}H-NMR als **19** a identifizieren.
Für die andere, **21**, war im mit **19** a verunreinigten ^{1}H-NMR-Spektrum kein austauschbares Proton zu beobachten. Im Massenspektrum weist das Verhältnis der Intensitäten von Molpeak, M+2 und M+4 [22] auf Substitution durch zwei Chloratome hin.
Für die Verbindung **21** muß daher die Struktur eines 10,11-Dichlorchindolins angenommen werden. Damit wird auch die Bildung von **19** a aus **21** verständlich.
Ein ähnliches, mehrfach chloriertes System wird von BALA[34] beschrieben.



Formelschema 19

6. Oxidation zu den Chlor-N-Oxiden

Nach OCHIAI[27] lassen sich p-Chlorpyridine mit Eisessig/H_2O_2 zu den Chlor-N-Oxiden oxidieren, dies erfolgte für die Verbindungen **19** in mäßigen Ausbeuten. Die Zielverbindungen **22** mußten durch mehrfaches Umkristallisieren von den zahlreichen, aufgrund oxidativer Zerstörung anfallenden Zersetzungsprodukten getrennt werden. Dabei erwies es sich als hilfreich, daß sich die Oxidationsprodukte **22** wie alle übrigen Chindolin-N-Oxide dc durch eine intensive gelbgrüne Fluoreszenz auszeichnen.



	a	b	c	d
R	H	Me	OMe	OEt

Formelschema 20

Strukturbeweise für **22**

Die Ergebnisse der spektroskopischen Untersuchungen sollen am Beispiel von **22**c erläutert werden.

Im UV-Spektrum ist die erfolgreiche Oxidation an einer bathochromen Verschiebung der beiden langwelligsten Maxima um 40 nm zu erkennen.

Die Tieffeldverschiebung der Protonen an C-4 und 6 um 0.4 ppm im ^{1}H-NMR-Spektrum zeigen die Einführung des Sauerstoffs in die 5-Position an, ebenso die Schwingung des N-Oxids im IR-

Spektrum bei 1290 cm^{-1} (vergl. *die Abbildungen 9 + 10*). Im massenspektroskopischen Abbau wird bevorzugt die Alkoxygruppe abgespalten , von *m/z* 298 (Molpeak) zu *m/z* 267 (Basispeak), dann der Sauerstoff zu *m/z* 251 (16.9%) und schließlich das Chloratom zu *m/z* 216 (11.8%).

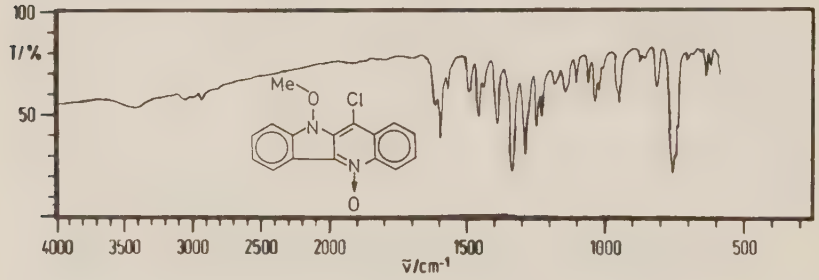


Abb. 9: IR-Spektrum von **22**c in KBr

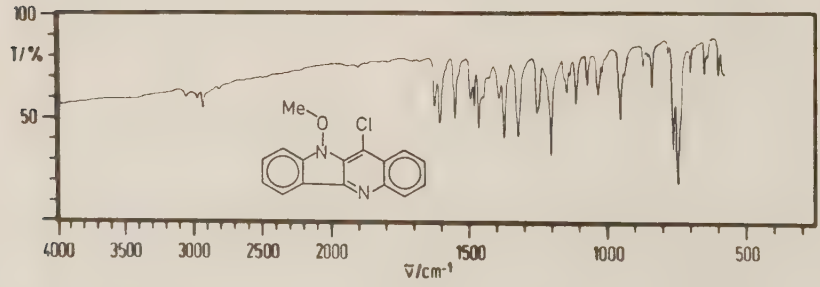
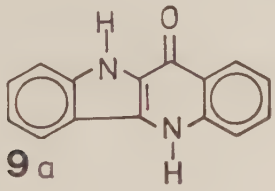


Abb. 10: IR-Spektrum von **19**c in KBr

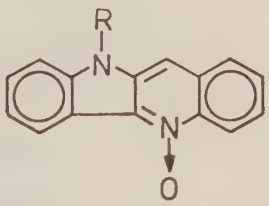
7. Nitrierung

7.1. Darstellung der nitrierten N-Oxide

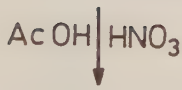
Der Beweis für die N-Oxid-Struktur der von FICHTER und BOEHRINGER [5] als "Oxychindolin" bezeichneten Verbindung läßt sich chemisch über die Nitrierung erbringen.
Unter den von ihnen gewählten Bedingungen - Erwärmen in Eisessig auf dem Wasserbad und Zugabe von HNO_3 in Eisessig - lassen sich alle Verbindungen mit N-Oxid-Struktur leicht und

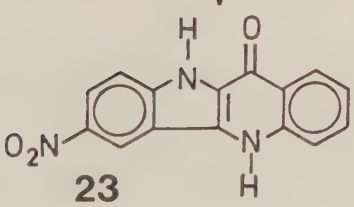


9a

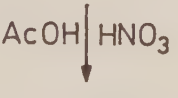


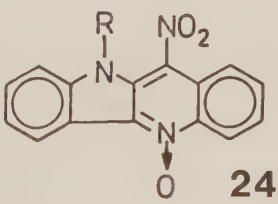
	12	16	13a	13b
R	H	Me	OMe	OEt





23





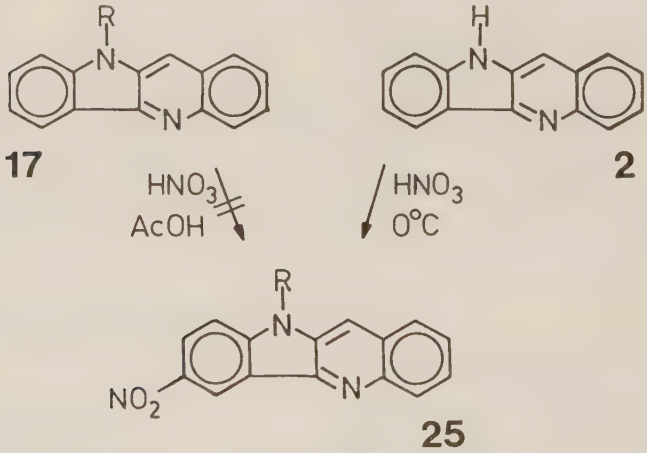
24

	a	b	c	d
R	H	Me	OMe	OEt

Fichter und Boehringer (1906)

Formelschema 21

in guter Ausbeute nitrieren, da die 11-Position durch das p-ständige N-Oxid für die elektrophile Substitution aktiviert ist.
Wäre der Angriff in 7-Position erfolgt, wie von FICHTER und BOEHRINGER postuliert (*Formelschema 21*), so müßten sich auch die nicht oxidierten Formen unter diesen Bedingungen nitrieren lassen. Das gelang jedoch weder für das Chinolon **9**a noch für das Chindolin **17**a (R = OMe).



Formelschema 22

Die Darstellung des 7-Nitrochindolins **25** (R = H) wurde von HOLT und PETROW [35] 1947 beschrieben: Sie versetzten Chindolin **2** bei 0° mit HNO_3 oder decarboxylierten - auf einem anderen Syntheseweg - die 7-Nitro-11-Carbonsäure des Chindolins.

Strukturbeweise

Die Beweise für die Struktur der Nitro-N-Oxide werden am Beispiel von **24**d erläutert.

Das IR-Spektrum zeigt ausgeprägte Banden bei 1340 cm^{-1} und 1530 cm^{-1} für die Nitrogruppe und bei 1290 cm^{-1} für das N-Oxid.

Die Lage der Nitrogruppe wird anhand des ^{1}H-NMR-Spektrums durch das Fehlen des H-11-Singuletts und der chemischen Verschiebungen bewiesen. Die aromatischen Protonen weisen folgende Verteilung auf : 2 : 1 : 2 : 2 : 1 . Die bisher als Multiplett auftretenden Protonen an C-2,3,8 und 9 erscheinen insgesamt paramagnetisch verschoben und in zwei Multipletts aufgetrennt. Dabei sind die beiden Protonen des Chindolinteils durch die entschirmende Wirkung der benachbarten Nitrogruppe bei tieferem Feld in Resonanz getreten.

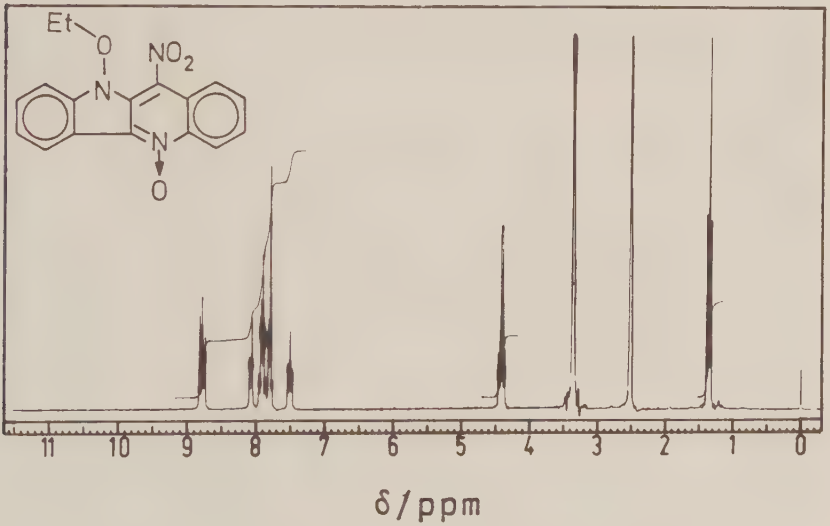


Abb. 11: 250-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **24** d in [D_6]DMSO

Im Massenspektrum mit einem Molpeak von *m/z* 323 wird zunächst ein Sauerstoff eliminiert, dann Ethylen aus dem Ethylether (*m/z* 279). Anschließend erfolgt nach der typischen Umlagerung der Nitrogruppen die Abspaltung von NO bzw. NO_2 (*m/z* 249 und *m/z* 233).

Die Verschiebungen im UV-Spektrum zeigt *Abbildung 12.*

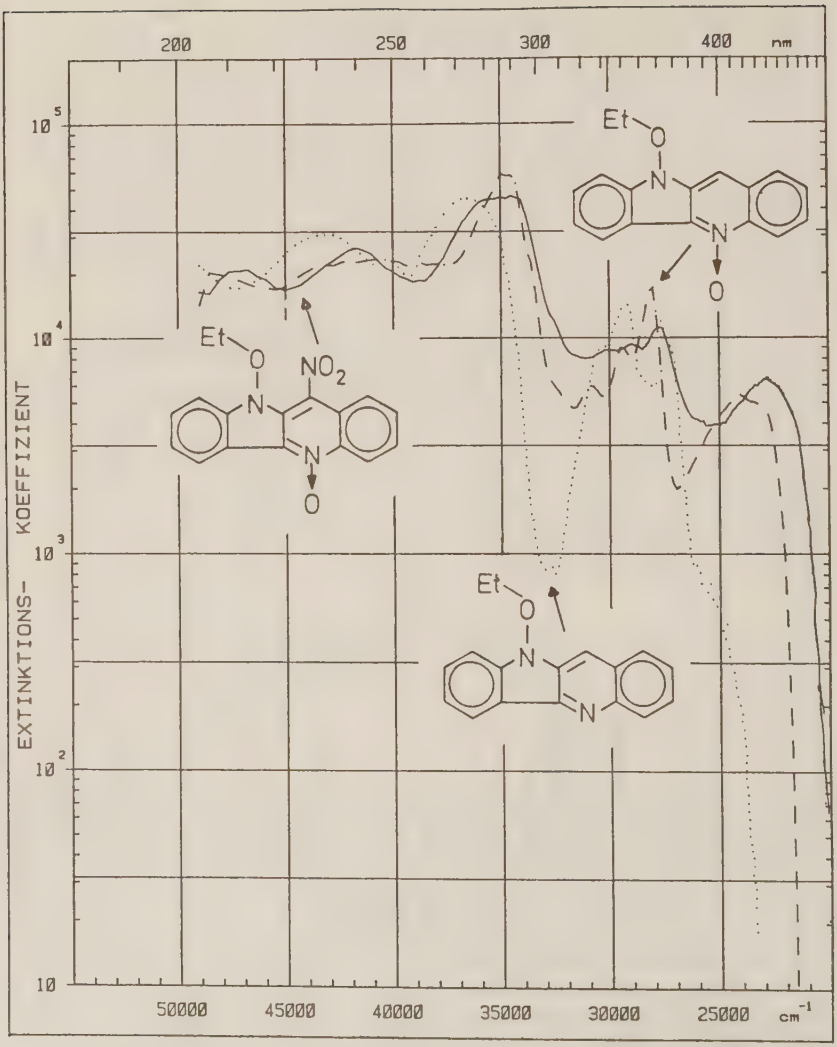
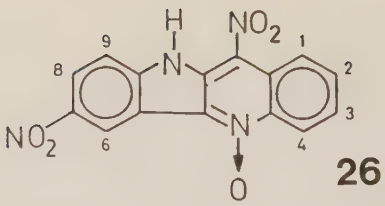


Abb. 12 : UV-Spektren von **13** b, **17** b und **24** d in MeOH

7.2. Versuche zur Nitrierung des Dioxychindolins

Wie schon die Chlorierung (Kap.5.) stieß auch die Nitrierung des Dioxychindolins **10** auf Schwierigkeiten.
Versucht man die Substanz unter Erwärmen in Eisessig zu lösen, so zersetzt sie sich nach kurzer Zeit. Deshalb wurden die Ansätze mit suspendiertem Edukt bei maximal 40° durchgeführt. Erwärmt man bei der Umsetzung mit HNO_3 so lange, bis dc kein Dioxychindolin mehr zu erkennen ist, läßt sich aus dem resultierenden Gemisch nichts isolieren. Unterbricht man die Reaktion hingegen nach 15 Minuten und filtriert von ungelöster Ausgangsverbindung ab, erhält man ein Gemisch zweier Nitrierungsprodukte.
Sie lassen sich mit kalter 10proz. NaOH trennen, wobei der darin lösliche Teil als 11-Nitrochindolin **24**a identifiziert wird.
Im Massenspektrum der unlöslichen Verbindung werden ein Molpeak von *m/z* 324 (80%) und zweimalige Abspaltung von NO (*m/z* 294 und *m/z* 264) aufgezeichnet. Eliminierung von Sauerstoff zeigt das Fragmention *m/z* 308.
Im IR-Spektrum erkennt man die charakteristische Schwingung bei 1290 cm^{-1} für das N-Oxid. Bei 1300 sowie 1330 cm^{-1} und -verbreitert- bei 1515 cm^{-1} werden die Signale für zwei Nitrogruppen registriert. Die NH-Valenzschwingung erscheint bei 3340 cm^{-1} .
Dieses mit D_2O austauschbare Indol-Proton findet sich im ^{1}H-NMR-Spektrum bei 13.05 ppm. Von den aromatischen Protonen tritt bei tiefstem Feld das nur eine m-Kopplung zeigende H-6 bei 9.47 ppm auf, dann folgen die Protonen H-8 bei 9.23 ppm, H-4 bei 8.83 ppm und H-1 bei 8.61 ppm *(Abbildung 13)*.
Aus diesen Daten folgt die Struktur **26**.
Das entsprechende desoxygenierte Dinitroprodukt **27** erhält man, wenn Chindolin in konzentrierter HNO_3 bis zur völligen Auflösung unter Rückfluß erhitzt wird [36].
Zu Vergleichzwecken wurde die Reaktion nachgearbeitet.



26

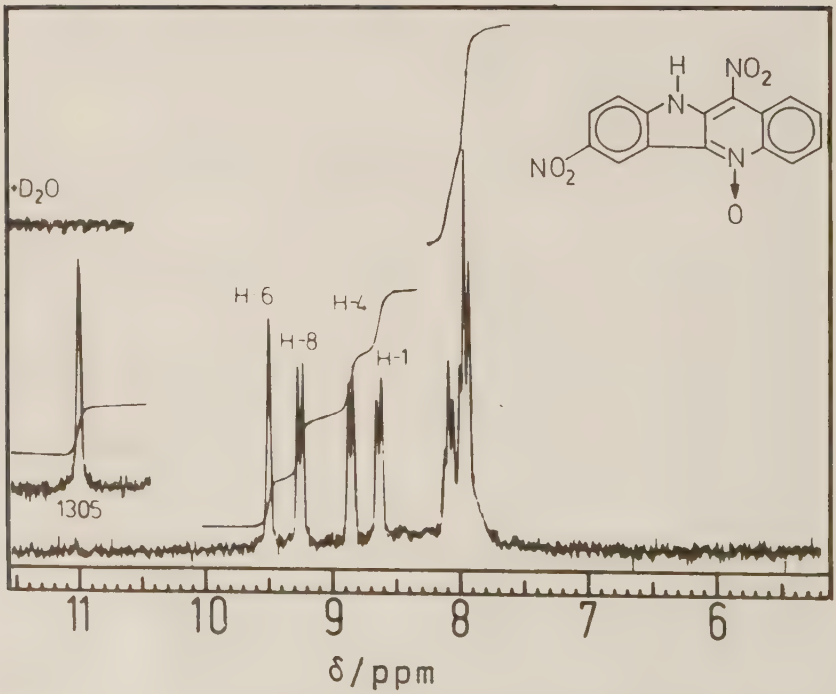


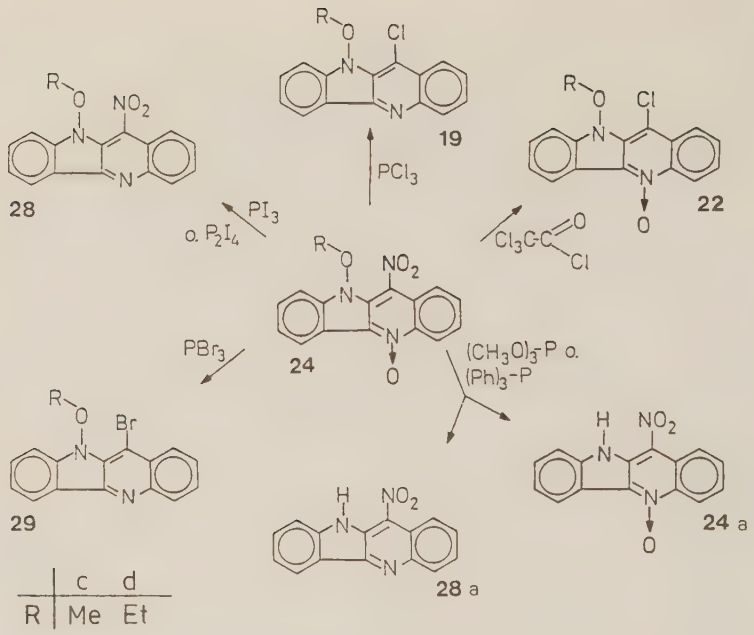
Abb. 13 : 250-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (Ausschnitt) von **26** in [D_6]DMSO

Im ^{1}H-NMR-Spektrum von **27** sind die Protonen im Verhältnis zu **26** um 0.2-0.3 ppm hochfeldverschoben.

7.3. Versuche zur Desoxygenierung der nitrierten Produkte

Die Reduktion des N-Oxids bei Bestehen der Nitrofunktion erwies sich als schwieriger als angenommen.
Beim Arbeiten mit halogenhaltigen Reagenzien erfolgte Austausch der Nitrogruppe gegen Halogen. So erhält man aus den Nitrochindolin-N-Oxiden **24** mit $PCl_3/CHCl_3$ (vergl. Kap. 4.1.) die desoxygenierten Chlorchindoline **19**. Lediglich beim Nitrochindolin-N-Oxid **24**a führt diese Methode zum gewünschten desoxygenierten Produkt **28**a.
Bei der Verwendung von Trichloracetylchlorid nach einer Arbeit von KOENIG und WIECZOREK [37], einem schonenden Verfahren, bleibt sogar die N-Oxid-Funktion erhalten, so daß man zum Chlorchinolin-N-Oxid **22** gelangt.
Auch das Ausweichen auf sperrigere Halogenatome, die Umsetzung mit PBr_3 [29], führte nicht zum gewünschten Produkt sondern zu den Bromchindolinen **29**.
Bei der Anwendung triakylierter Phosphorverbindungen wie Trimethylphosphit[38] oder Triphenylphosphin[39] erwiesen sich die Indolether als nicht genügend stabil. So konnten unter den Zersetzungsprodukten dc die Verbindungen **24**a , aber auch **28**a detektiert werden.
Erfolgreich war schließlich die Methode nach SUZUKI und Mitarbeitern[30] , wobei mit P_2I_4 in Methylenchlorid erhitzt wird.
In weniger guten Ausbeuten lassen sich die N-Oxide auch mit PI_3 reduzieren *(Formelschema 23)*.

Strukturbeweise für **28**
Die erfolgreiche Desoxygenierung zeigt sich im ^{1}H-NMR-Spektrum an der Hochfeldverschiebung der Protonen in Position 4 und 6, im IR-Spektrum wird der Erhalt der Nitrogruppe anhand der Schwingungen bei 1350 cm^{-1} und 1560 cm^{-1} bewiesen.



Formelschema 23

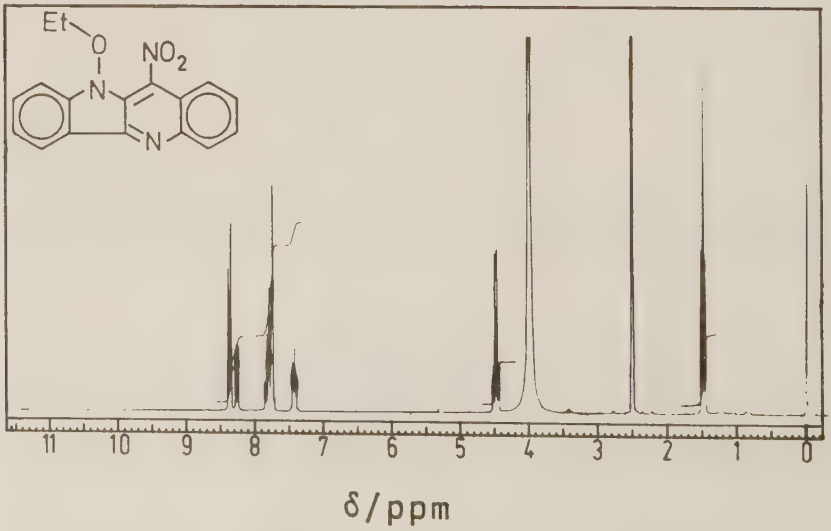


Abb. 14: 250-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **28** d in [D_6]DMSO

Strukturbeweise für **29**

Die Bromierung läßt sich anhand der Massen- und der ^{1}H-NMR-Spektren nachweisen.

Abbildung 15 zeigt das Massenspektrum von **29**d.

Der Molpeak *m/z* 340 (53.6%) wird von dem für Monobromverbindungen charakteristischen M+2-Peak annähernd gleicher Intensität begleitet. Zunächst erfolgt die Abspaltung der Alkylgruppe zum Bruchstück *m/z* 311 (54.3%) und des Sauerstoffs *m/z* 295 (Basispeak), beide Fragmentionen mit dem $^{79}Br,^{81}Br$-Isotopenmuster. Im nächsten Schritt wird das Brom

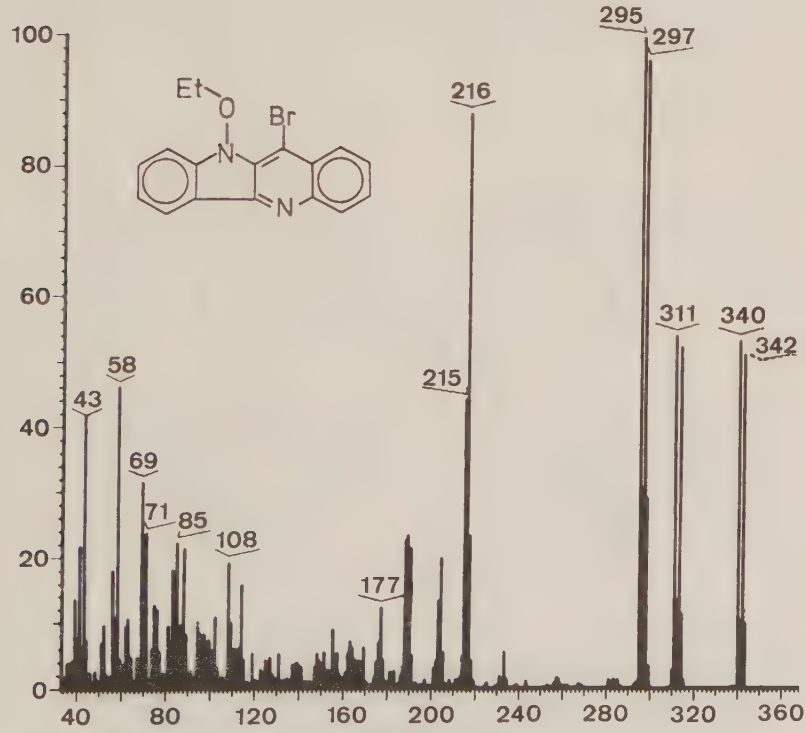


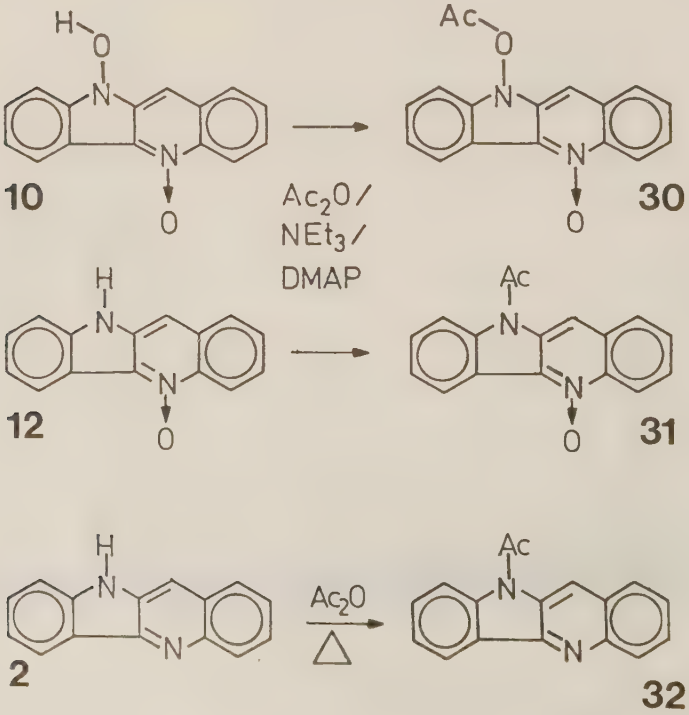
Abb. 15: Massenspektrum von **29**d (80°)

abgespalten, *m/z* 216 (88.4 %), es folgt der Abbau des Grundgerüstes.
Bromsubstitution wirkt sich auf das Indolochinolinsystem nicht anders aus als Chlorsubstitution, so daß die ^{1}H-NMR-Spektren der Bromchindoline **29** mit denen der Chlorchindoline **19** weitgehend identisch sind.

8. Acetylierungen

8.1. Acetylierungen in 10-Position

Ein chemischer Beweis für die N-Hydroxy-Indol-Struktur des Dioxychindolins erfolgte über die Darstellung des 10-Acetats **30** . Es kann nach einer Vorschrift von BOHLMANN und Mitar-



Formelschema 24

beitern[40] unter milden Bedingungen in Methylenchlorid mit Acetanhydrid, Triethylamin und Dimethylaminopyridin (DMAP) als Katalysator erhalten werden.
Bei analoger Behandlung des Oxychindolins **12** resultiert das N-Acetylderivat **31**, das desoxygenierte Produkt **32** wird durch Erhitzen von Chindolin **2** in Acetanhydrid dargestellt[5].

Strukturbeweise für **30**, **31** *und* **32**
In den ^{1}H-NMR-Spektren treten die Protonen der N-Acetylgruppen bei 2.95 ppm, die der O-Acetylgruppe hingegen bei 2.52 ppm in Resonanz. Der Vergleich der H-11-Protonen wird durch die Tatsache erschwert, daß wegen nicht ausreichender Löslichkeit von **32** in DMSO alle Spektren in $CDCl_3$ aufgenommen werden mußten. Dabei verschiebt sich das H-11 des

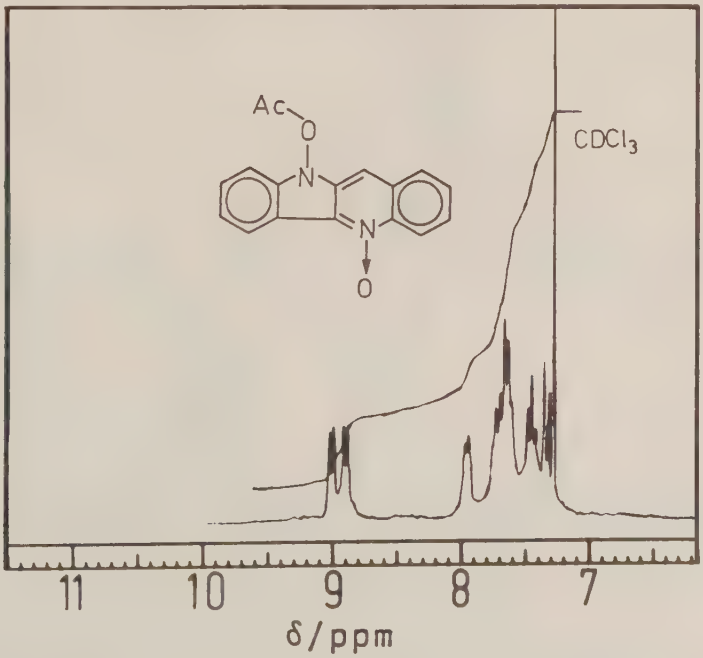


Abb.16: 250-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (Ausschnitt) von **30** in $CDCl_3$

Acetats **30**, das in DMSO bei 8.15 ppm registriert werden konnte, in den Bereich eines Multipletts. Bei **32** wird das H-11-Singulett bei tiefstem Feld (8.99 ppm) registriert. In der N-oxidierten Form **31** erscheint es etwas hochfeldverschoben bei 8.73 ppm unter gleichzeitiger Tieffeldverschiebung der Protonen an C-4 und C-6.

IR-Spektren: Im Bereich der C=X-Valenzschwingungen ist die Carbonylgruppe von **30** als Ester bei 1785 cm^{-1} zu beobachten, die der Verbindungen **31** und **32** als Säureamide bei entsprechend niedrigeren Wellenzahlen (1680-1690 cm^{-1}).

Im Massenspektrum tritt der Molpeak des labilen Acetats **30** (*m/z* 292) mit einer Intensität von nur 4.3% auf. Nach Sauerstoffelimination erfolgt wie bei den übrigen Verbindungen Ketenabspaltung.

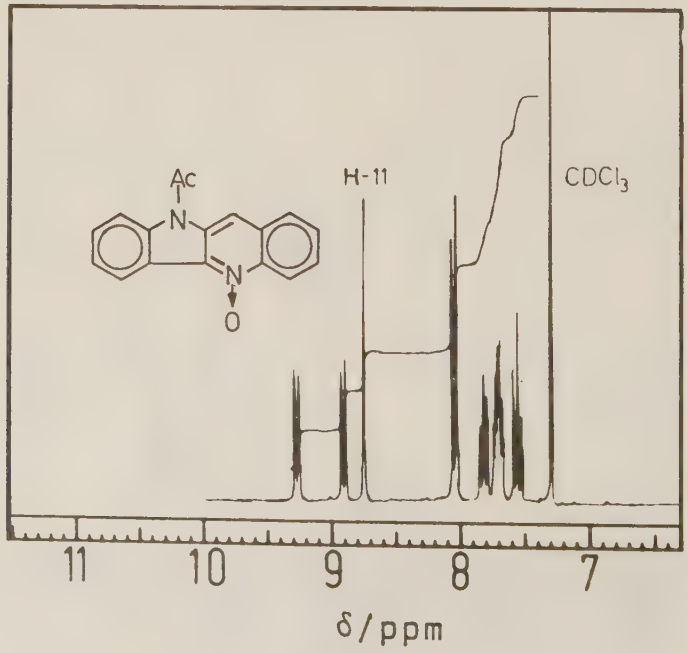


Abb. 17: 250-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (Ausschnitt) von **31** in $CDCl_3$

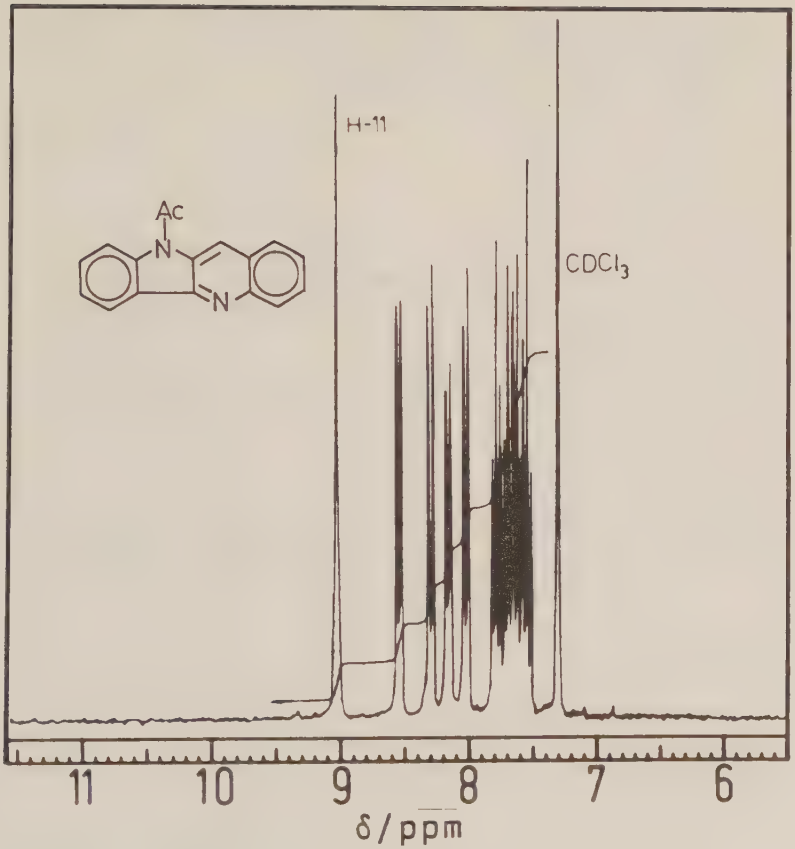
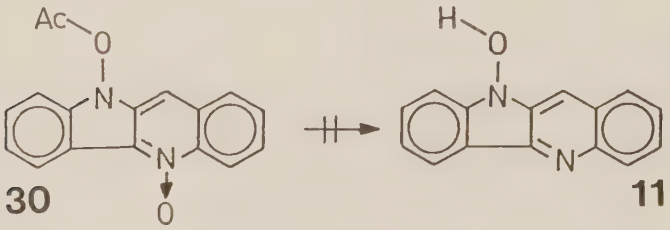


Abb. 18: 250-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (Ausschnitt) von **32** in $CDCl_3$

Während die N-Acetylverbindungen **31** und **32** relativ stabil sind, verlangt die Handhabung des Acetats **30** einiges Fingerspitzengefühl. Schon bei Erhitzen auf 35° in einem inerten Lösungsmittel - wie trockenem Methylenchlorid - kommt es zu Zersetzungserscheinungen.
So führt der theoretisch mögliche Weg zum N-Hydroxychindo-

lin **11** (vergl. Kap.4.) bereits bei der Reduktion des N-Oxids zu einer Vielzahl von Produkten, aus denen sich, bei der Verwendung chlorhaltiger Reagentien, allenfalls das 11-Chlorchinolin **19** a isolieren läßt.

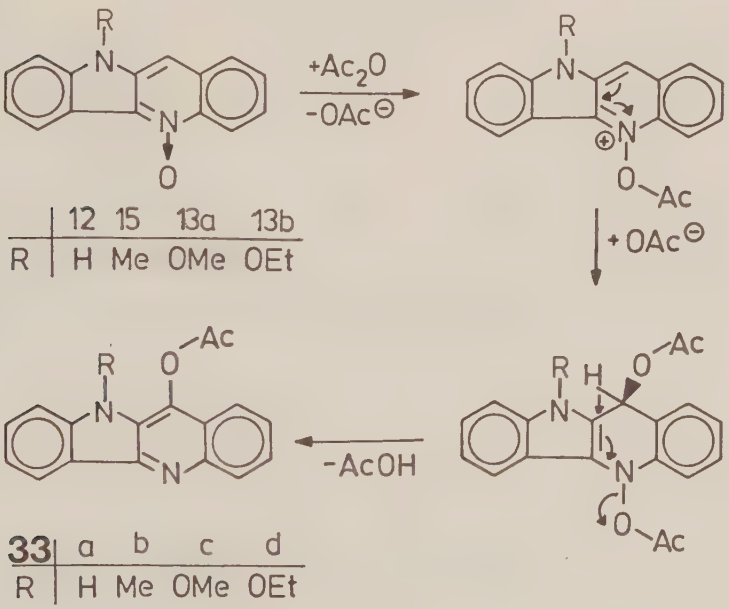


Formelschema 25

8.2. Umlagerung zu den 11-Acetoxychindolinen

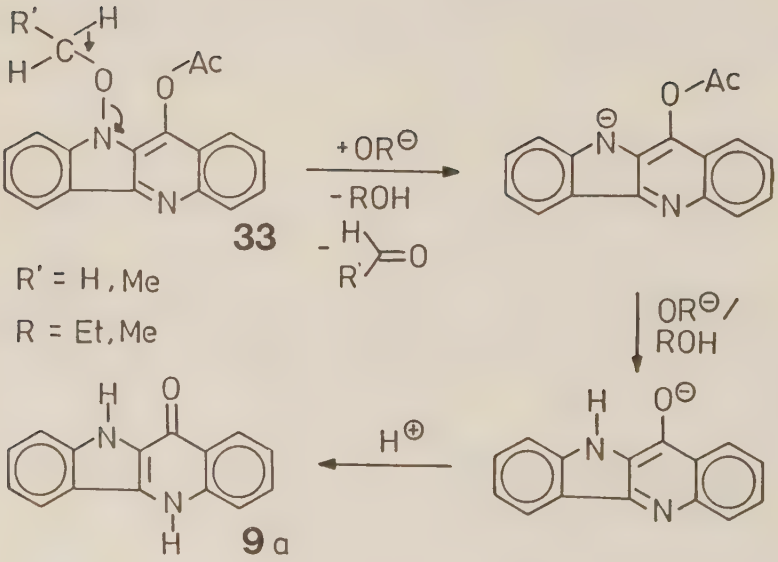
Im Gegensatz zu der in Kap.8.1. beschriebenen Acetylierung, erfolgt bei einfachem Rühren der N-Oxide mit Acetanhydrid bei Raumtemperatur [5] eine Substitution in 11-Position, die einer BOEKELHEIDE-Umlagerung[41] ähnlich verläuft.

Reaktionsmechanismus:



Formelschema 26

Die Acetoxyverbindungen **33** werden beim Umkristallisieren aus Ethanol teilweise zum Chinolon **9**a verseift, vollständige Reaktion erreicht man mit Alkoholat *(Formelschema 27)*.



Formelschema 27

Strukturbeweise für **33**

Für die Verbindungen vom Typ **33** ist im ^{1}H-NMR-Spektrum das Signal der Acetylgruppenprotonen bei 2.63-2.70 ppm und das bereits häufiger beschriebene Aufspaltungsmuster der aromatischen Protonen von 1 : 1 : 1 : 4 : 1 zu beobachten. Die Carbonylschwingungen des Acetats erscheinen im IR-Spektrumbei 1770 cm^{-1}.

Die geringe Stabilität der Acetoxygruppe zeigt sich auch in den Massenspektren, der Molpeak wird mit Intensitäten von unter 10 % aufgezeichnet. Nach Abspaltung von Keten und der jeweiligen Alkoxygruppe erscheint als Basispeak *m/z* 234.

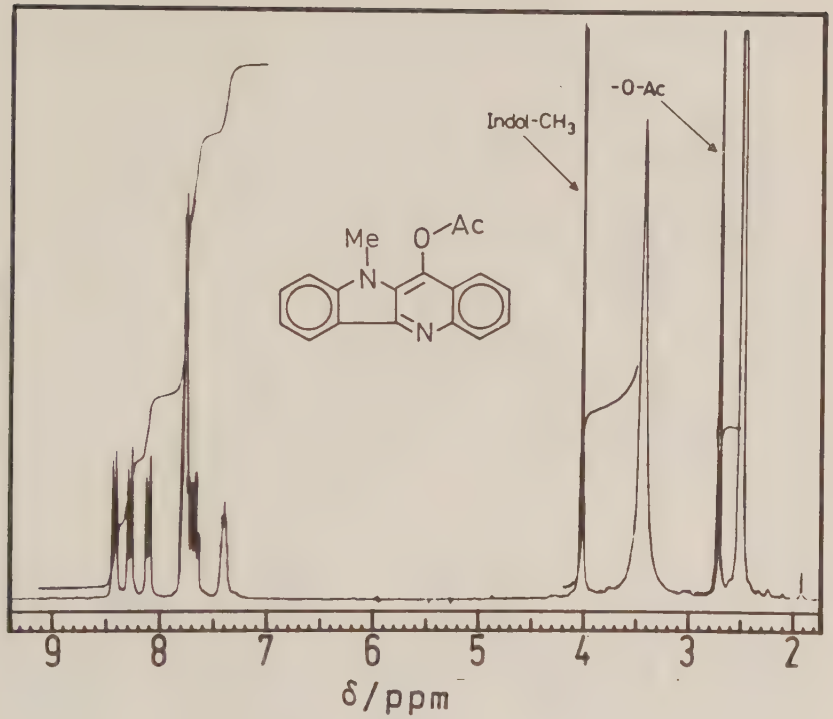


Abb. 19: 250-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (Ausschnitt) von **33**b in [D_6]DMSO

Wurde nun unter Umlagerung zum Chinolon verseift, so ändert sich das Aufspaltungsmuster der aromatischen Protonen zu 1 : 1 : 2 : 2 : 2 . Zwei Dubletts werden bei 8.36 und 8.19 ppm registriert und den Protonen H-1 und H-6 zugeordnet, während das H-4 durch die stärkere Abschirmung des Chinolon-NH diamagnetisch verschoben wurde. In der gespreizten Aufnahme von **9**a (*Abbildung 20*) ist zu erkennen, daß es sich bei den beiden bei höchstem Feld auftretenden Signalen um zwei Tripletts handelt. Dabei ist es am wahrscheinlichsten, daß hier das H-2 und das H-7 in Resonanz treten.

Die beiden mit D_2O austauschbaren Protonen lassen sich durch Vergleich dieses Spektrums mit dem der entsprechenden Methylverbindung **9**b festlegen: Das Indol-Proton erscheint bei 11.7 ppm, das Chinolon-NH-Singulett bei tieferem Feld (12.45 ppm).
Im Gegensatz zum Acetat **33** (1765 cm^{-1}) treten für die Carbonylschwingungen von **9** im IR-Spektrum mit 1630-1650 cm^{-1} die typischen Absorptionen eines γ-Pyridons auf[42].

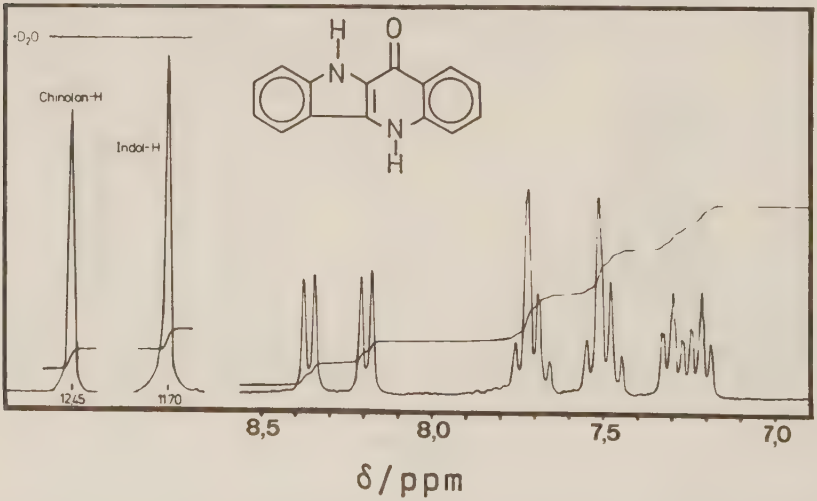
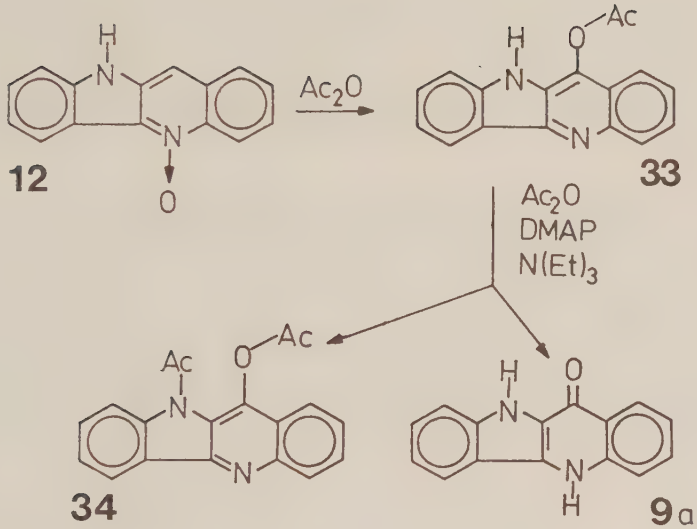


Abb. 20 : 250-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (gespreizt) von **9**a in [D_6]DMSO

8.3. Diacetylierungsprodukt

Zur diacetylierten Verbindung **34** gelangt man, wenn, ausgehend vom Oxychindolin **12** , zunächst in 11-Position und im gleichen Reaktionsansatz durch Zugabe des Katalysator-Hilfsbasen-Gemisches in 10-Position acetyliert wird.
Leider ist diese Reaktion nicht auf einer Stufe zu halten, so daß zur Isolierung des "Diacetylierungsproduktes" zum einen von **33**a, zum anderen von bereits verseiftem Chinolon **9**a abgetrennt werden mußte, dieses gelang nur sc.



Formelschema 28

Strukturbeweise für **34**

Im IR-Spektrum von **34** sind die beiden Carbonylschwingungen -1700 cm^{-1} für das Amid und 1765 cm^{-1} für das Acetat - deutlich zu unterscheiden.

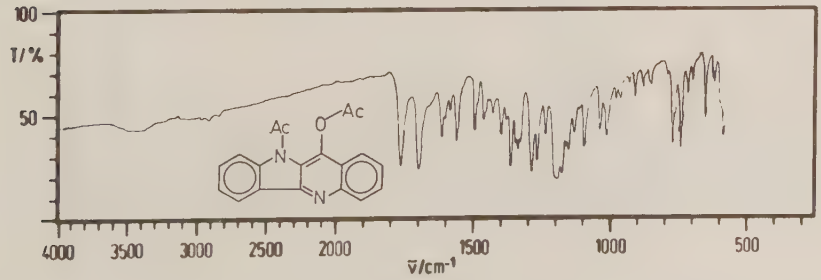
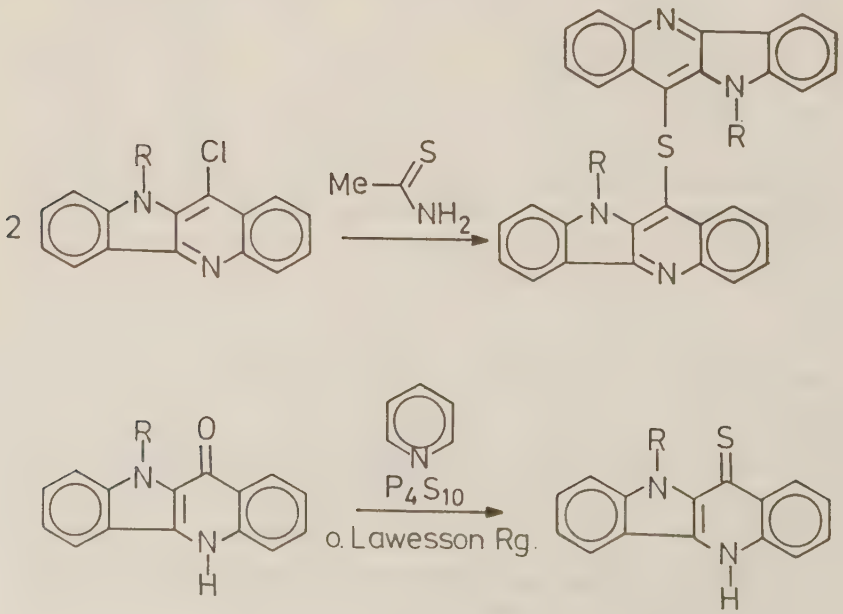


Abb. 21 : IR-Spektrum von **34** in KBr

Ebenso ist es im ^{1}H-NMR-Spektrum, in dem die Protonen des Acetats bei 2.55 ppm, die der Indol-Acetylgruppe bei 2.84 ppm in Resonanz treten.
Das Massenspektrum zeigt einen Molpeak (*m/z* 318), zweimalige Ketenabspaltung zum Fragmention *m/z* 276 und dem Basispeak *m/z* 234.

9. Verhalten gegenüber Thionierungsreagentien

Thionierungsreaktionen an Indolochinolinen sollten untersucht werden.
Nach einer Vorschrift von ZAYED [43] umgesetzt, reagieren die Chlorchinoline **19** mit Thioacetamid nicht zu den Thionen **35** sondern zu den schwefelverbrückten Dimeren **36** .



Formelschema 29

Die Thiochinolone **35** lassen sich jedoch aus den Chinolonen mit dem P_4S_{10}-Pyridin-Komplex oder mit Lawesson-Reagenz[44] in Toluol darstellen. Allerdings fallen bei dieser Reaktion einige Neben- und Zersetzungsprodukte an, so daß mehrmals umkristallisiert oder sc gereinigt werden muß.

Strukturbeweise für **35** *und* **36**

Das ^{1}H-NMR-Spektrum der Thione **35** gleicht dem der Chinolone **9**. Der O-S-Austausch bewirkt eine Tieffeldverschiebung des Thiochinolon-NH um 1.2 ppm und des H-1 um 0.6 ppm.

In den UV-Spektren der Thione werden bathochrome Verschiebungen der langwelligsten Maxima um 60-70 nm gegenüber den Chinolonen registriert (analoge Heterocyclen : vergl.[45]).

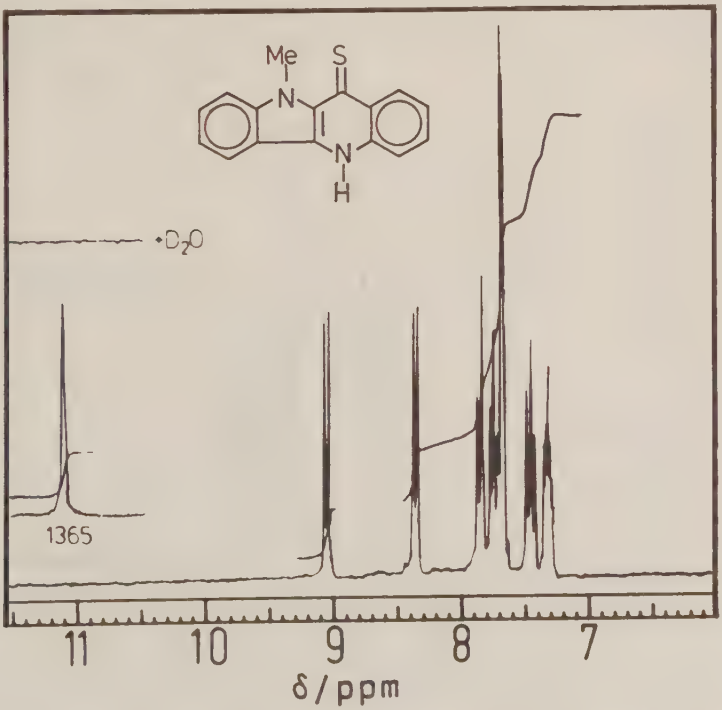


Abb. 22: 250-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (Ausschnitt) von **35**b in [D_6]DMSO

Als symmetrische Moleküle zeigen die Dimeren im ^{1}H-NMR-Spektrum für die einander entsprechenden Protonen nur ein Signal. Das Indolproton wird für **36**a bei 12.25 ppm registriert, was eine Tieffeldverschiebung gegenüber dem Edukt bedeutet.
Die aromatischen Protonen weisen ein verändertes Aufspaltungsmuster im Verhältnis 2 : 2 : 2 : 4 : 2 : 2 : 2 auf.
Im Massenspektrum von **36**a wird ausgehend von Molpeak (*m/z* 466) H_2S eliminiert, es folgt der Abbau des Grundgerüstes.

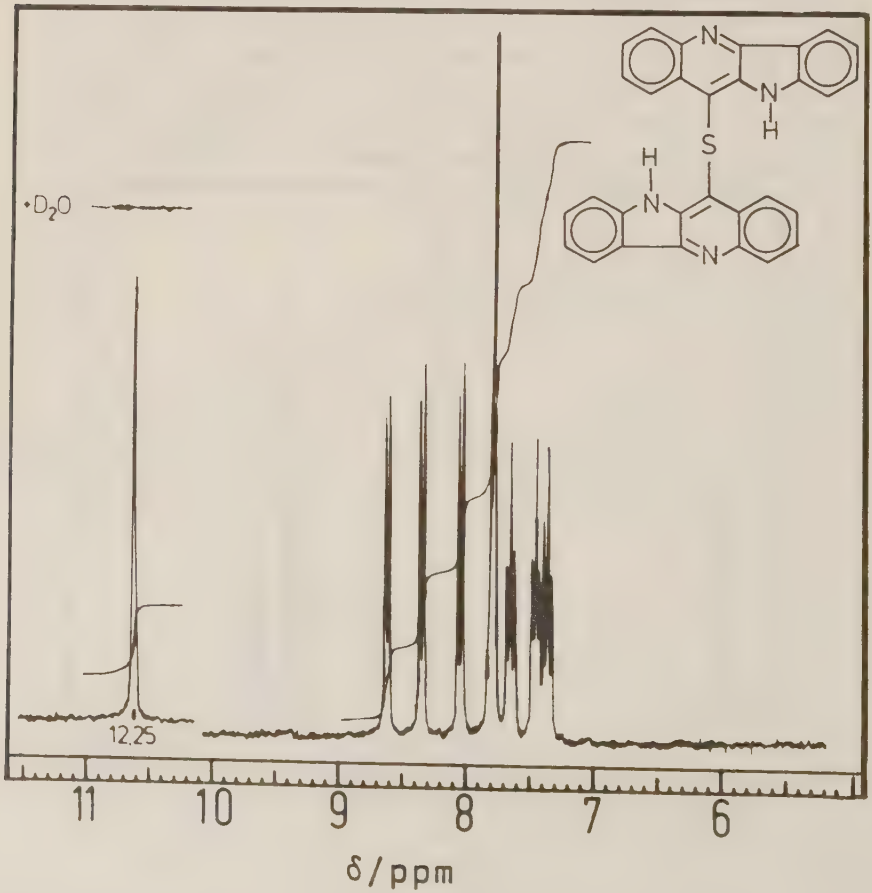


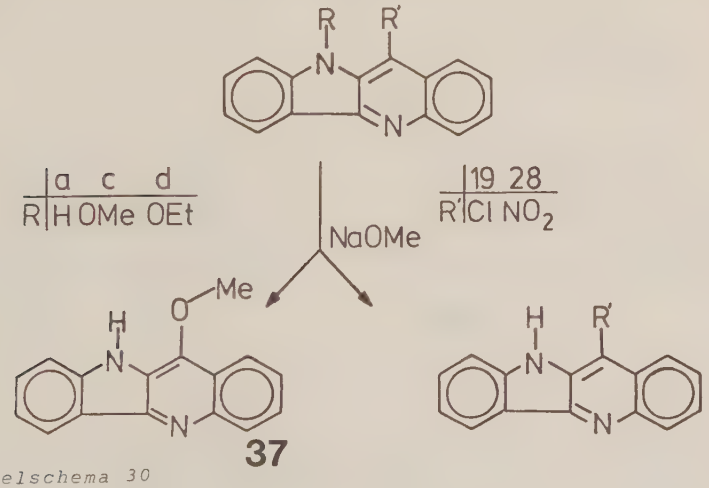
Abb. 23: 250-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (Ausschnitt) von **36**a in [D_6]DMSO

10. O- und N-Alkylierungsprodukte

Für die O-Alkylierung in 11-Position boten sich zwei verschiedene Synthesewege an. Zum einen, ausgehend von den Chlor- oder Nitrochindolinen, Umsetzung mit Alkoholat[46-48], zum anderen Reaktion der Chinolone mit Alkylhalogeniden[49].

10.1. Edukt: Chinoline

Bei der Umsetzung der Chlor-(**19** c,d) oder Nitro-(**28** c,d) chindoline zeigt sich die Instabilität der Ethergruppierung am Indolstickstoff gegenüber Basen: Man erhält bei langen Reaktionszeiten Gemische aus Edukt, **19** a bzw. **28** a und 11-Alkoxylierungsprodukt **37** , die sc getrennt werden mußten. Ein Dialkoxyprodukt war nicht detektierbar.



Formelschema 30

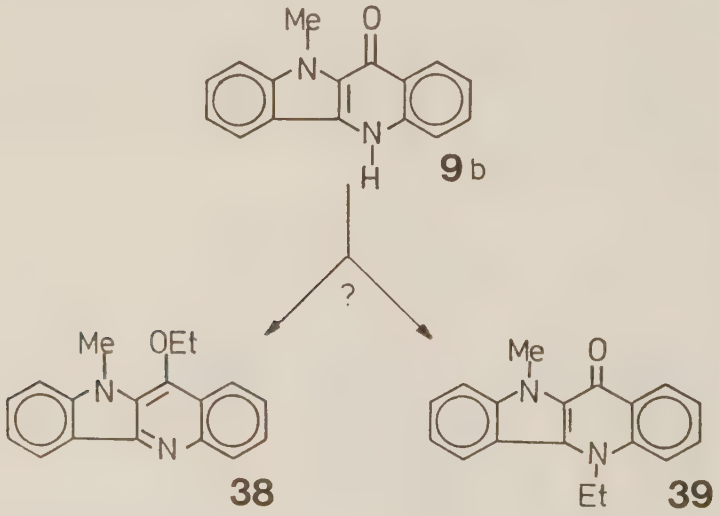
Strukturbeweise für **37**

Das ^{1}H-NMR-Spektrum von **37** zeigt das Singulett der Methoxygruppe bei 4.37 ppm. Die aromatischen Protonen sind gegenüber dem Chlorchindolin **19** a nicht verschoben, das Indol-

proton tritt jetzt bei 11.43 ppm (**19** a: 11.86 ppm) in Resonanz.

10.2. Edukt: Chinolone

Für die Reaktion der Chinolone **9** war fraglich, ob einer der beiden möglichen Reaktionswege, zum 11-Alkoxychinolin **38** oder zum 5-alkylierten Chinolon **39** bevorzugt würde, wie es GÖRLITZER [17] für analoge Benzofuro-, Benzothieno- und Indenochinoline beschrieben hat.



Formelschema 31

Keine der beiden Möglichkeiten wurde bevorzugt.
Sowohl bei der Reaktion von **9** b mit NaH/Alkyliodid [48] als auch im 2-Phasensystem mit dem Phasentransferkatalysator Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (TBAHS), NaOH und Alkylbromid [49] resultierten O- und N-Alkylierungsgemische, die unter großen Substanzverlusten sc zu trennen waren.

Strukturbeweise für **38** *und* **39**

Schon die Aufspaltungsmuster im ^{1}H-NMR-Spektrum weisen auf unterschiedliche Alkylierung hin. Die N-alkylierte Verbindung **39** zeigt das für die Chinolone typische 1 : 1 : 4 : 2 - Muster, während Chinoline wie **38** 1 : 2 : 4 : 1 aufgetrennt werden. Als Beweis werden die diamagnetische Verschiebung des H-3 und die paramagnetische des H-2 des Chinolons gegenüber dem Chinolin herangezogen.

Außerdem zeigt ein Vergleich der Methylengruppen eine Tieffeldverschiebung für die N-Methylengruppe in **39** gegenüber der O-Methylengruppe in **38** um 0.56 ppm (N-CH_2: 4.88 ppm, O-CH_2: 4.32 ppm) *(Abbildungen 24 und 25)*.

Die IR-Spektren lassen sich zur Beweisführung nicht heranziehen, da die Carbonylschwingungen dieses Systems in den Bereich der C=N-Schwingungen fallen.

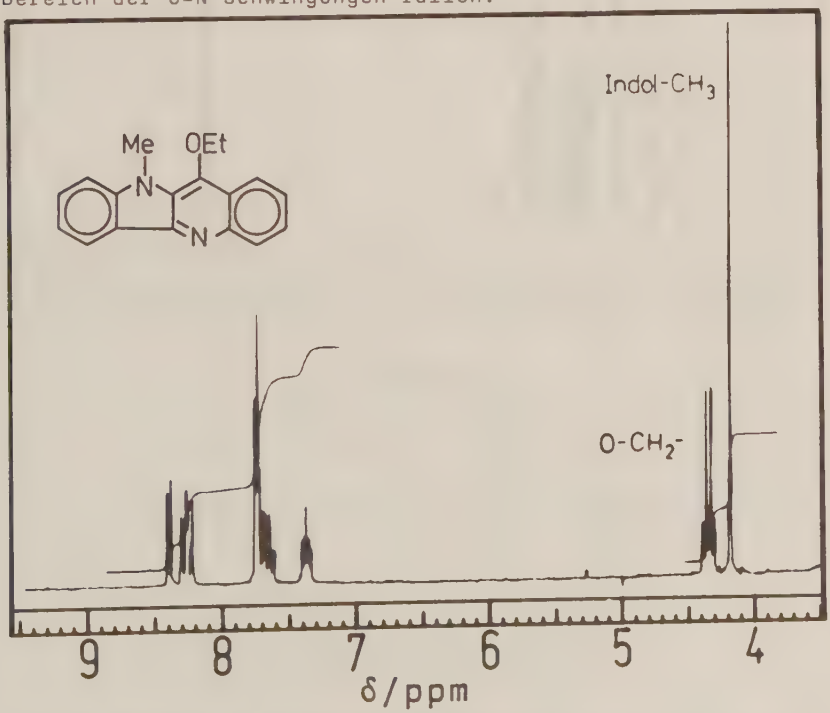


Abb. 24: 250-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (Ausschnitt) von **38** in [D_6]DMSO

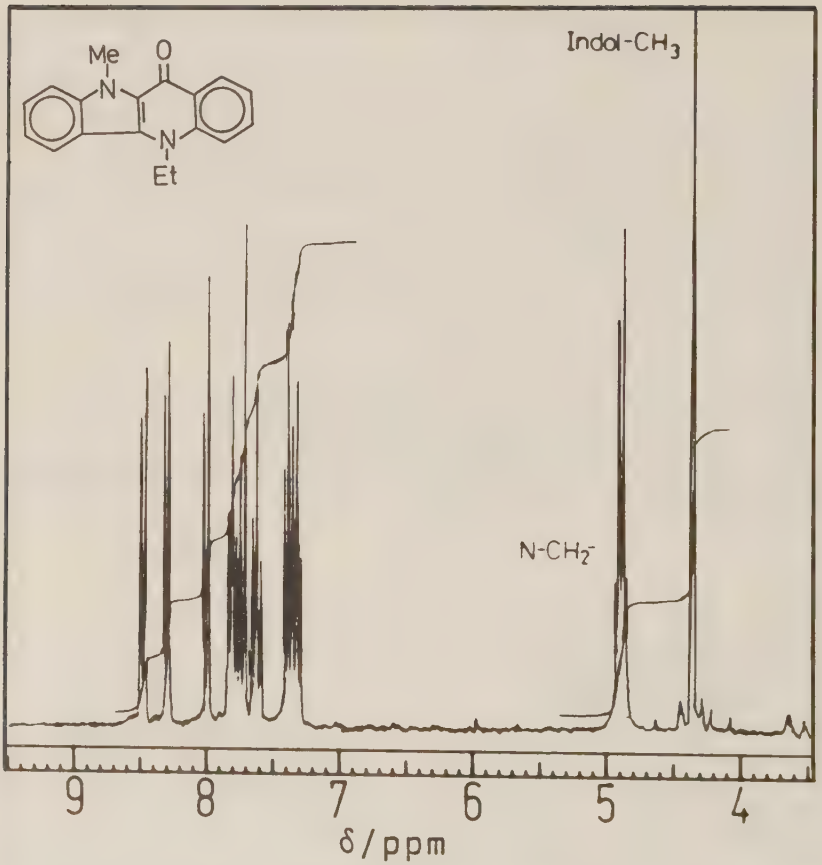


Abb. 25 : 250-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (Ausschnitt) von **39** in [D_6]DMSO

Einen Vergleich der UV-Spektren zeigt *Abbildung 26.*

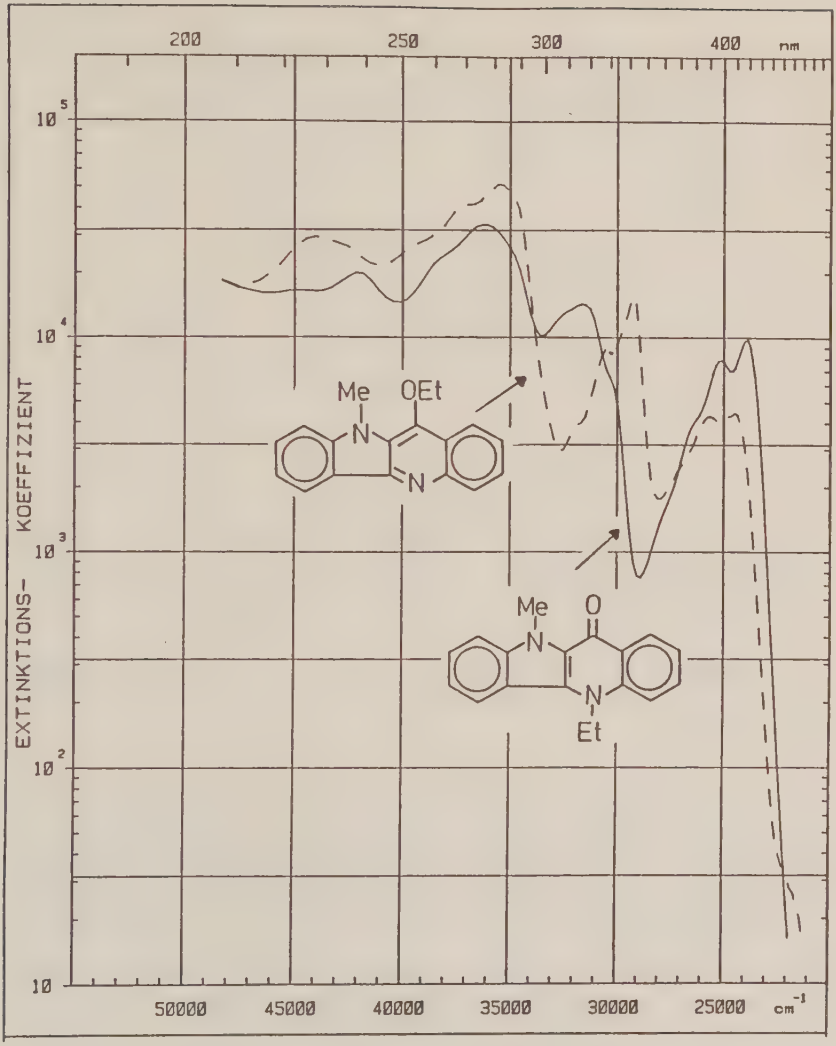
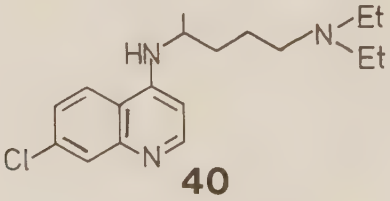


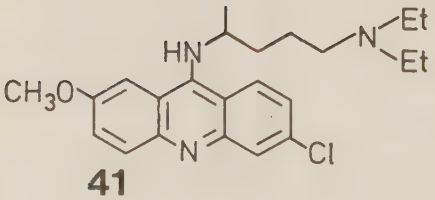
Abb. 26 : UV-Spektren von **38** und **39** in MeOH

10.3. Chloroquinanaloge anellierte Chinoline

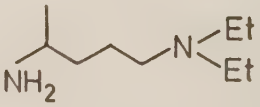
In Analogie zur Synthese einiger malariawirksamer Substanzen wie Chloroquin (**40**) oder Atebrin (**41**) ergab sich eine interessante Substitutionsmöglichkeit durch die Novaldiaminbase (**42**).



40



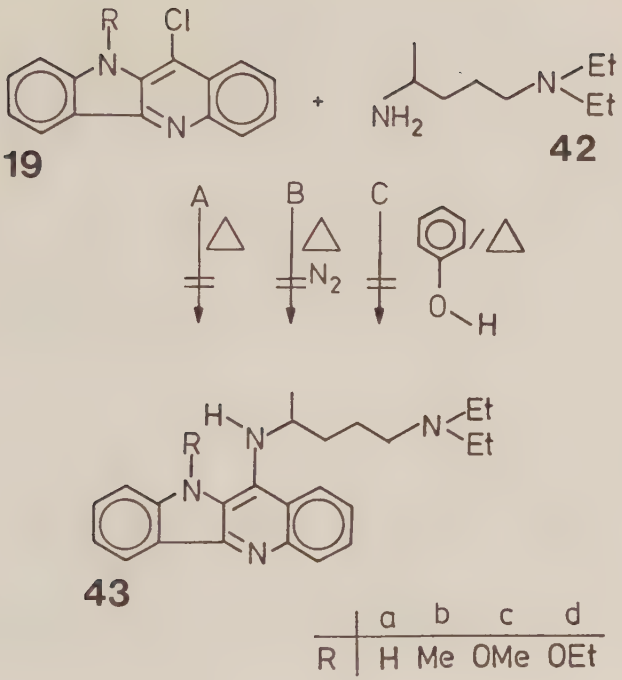
41



42

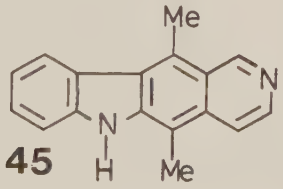
Formelschema 32

Nach dem Erfolg von Resochin® (Chloroquin **40**) gab es eine Fülle von Veröffentlichungen auf diesem Gebiet : Man substituierte die Halogenatome unterschiedlicher, stickstoffhaltiger Heterocyclen durch basische Seitenketten wie z.B. die Novaldiaminbase (**42**).
Dabei werden die in p-Stellung zum Stickstoff chlorierten Heterocyclen in einem Überschuß Amin mehrere Stunden bei 160°-180° erhitzt[50-53].
Dies führte bei Einsatz der Chlorverbindung **19**b und der Novaldiaminbase zu keinem Erfolg.

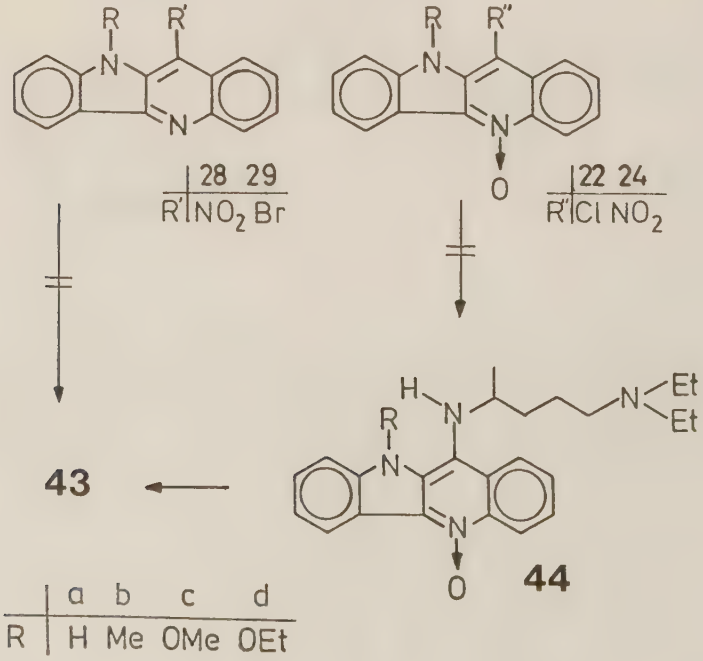


Formelschema 33

Auch das Arbeiten unter Stickstoff nach BISAGNI und Mitarbeitern[54], die ein ähnliches anelliertes Vierringsystem, das Ellipticin **45**, substituierten, führte nach längerer



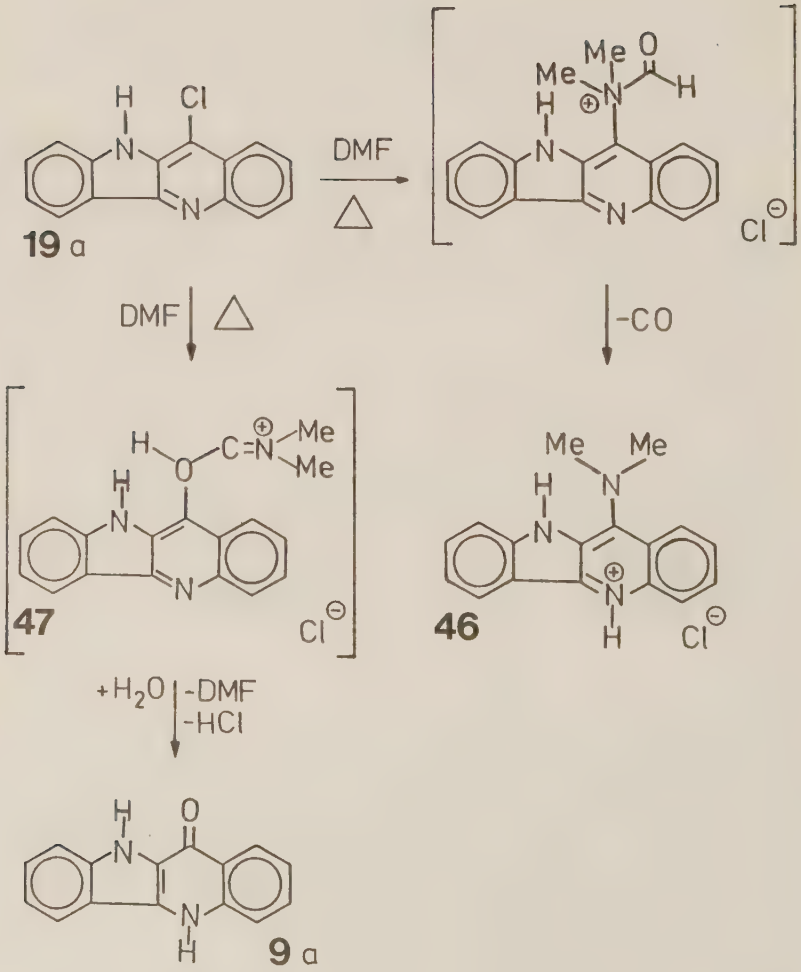
Einwirkungszeit zu einer teerigen schwarzen Masse, aus der mit den in der Literatur[50-53] angegebenen Aufarbeitungsmethoden kein Produkt isoliert werden konnte.
Ebenfalls erfolglos blieb das Arbeiten in der Phenolschmelze, bei der die Reaktion über Phenoletherzwischenstufen erfolgt[55-58]. Der erstarrte braunschwarze Rückstand zeigte dc eine Vielzahl von Substanzen.
So wurde versucht, mit Ausgangssubstanzen zu arbeiten, die andere Abgangsgruppen enthielten.
Umsetzungen von Chlor-N-Oxid-(**22**), Nitro-N-Oxid-(**24**), Nitro-(**28**) und Bromchinolinen (**29**) mit dem Amin **42** führten sowohl unter Stickstoff, als auch in der Phenolschmelze wieder zu untrennbaren Gemischen.



Formelschema 34

Neue Aspekte ergaben sich aus einer Publikation von DENNY und Mitarbeitern [59], die in N-Methylpyrrolidon mit Spuren von HCl als saurem Katalysator gearbeitet hatten.
Für **19** d konnten aus dem resultierenden Produktgemisch lediglich **19** a und Chinolon **9** a duch Ausschütteln in NaOH isoliert werden.
Da mittlerweile offensichtlich war, daß die Edukte längeres Erhitzen in Aminen bei höheren Temperaturen nicht überstehen, wurden ferner KI [60] und DMAP [40] als Katalysatoren und DMF und Ethanol [61] als Lösungsmittel untersucht.
Beim Arbeiten in DMF stellte sich heraus, daß eine Reaktion mit dem Lösungsmittel eintritt, wie es auch von verschiedenen Autoren [62-64] für 2- und 4-Chlorchinoline beschrieben wurde.
Im Gegensatz zu den Beobachtungen in diesen Publikationen wird bei Einsatz des anellierten Chlorchinolins **19** a aber nicht vorwiegend das Dimethylaminoprodukt **46** gebildet, es konnte nur in 2proz. Ausbeute isoliert werden.
Statt dessen entsteht vermutlich die Zwischenstufe eines quartären Imidoesters **47** , der bei der Aufarbeitung zum Hydroxychinolin gespalten wird und zum Chinolon **9** a tautomerisiert *(Formelschema 35)*.

Strukturbeweise für **46**
Im ^{1}H-NMR-Spektrum von **46** werden die Methylgruppen als Singulett bei 3.65 ppm registriert. Die aromatischen Protonen zeigen, bedingt durch die Protonierung am Chinolin-Stickstoff, eine ähnliche Aufspaltung wie beim quartären Chinoliniumiodid **18** . Gegenüber **18** weisen die meisten Protonen eine Hochfeldverschiebung auf.
Die mit D_2O austauschbaren Protonen werden bei 11.65 ppm (Indol-H) und -verbreitert- bei 15.1 ppm (Chinolinium-H) aufgezeichnet *(s. Abbildung 27)*.



Formelschema 35

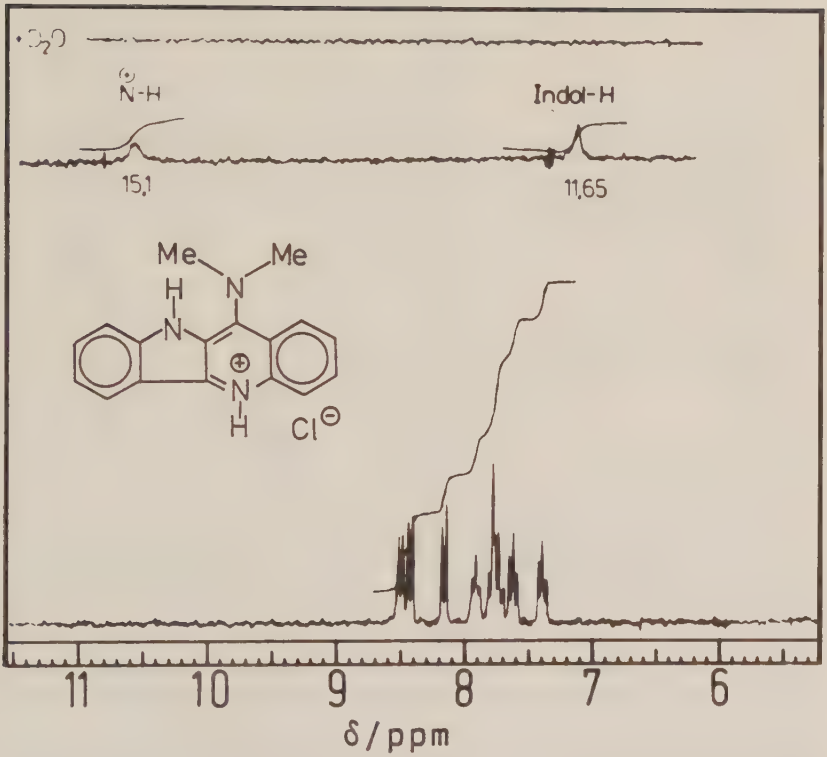
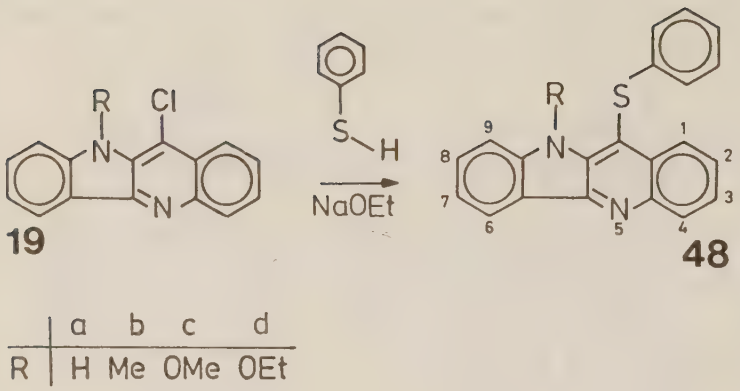


Abb. 27 : 250-MHz- ^{1}H-NMR-Spektrum (Ausschnitt) von **46** in [D$_6$]DMSO

10.3.1. Darstellung der Thioether

Da der Weg über die Substitution mit dem "harten" Nukleophil Amin keinen weiteren Erfolg versprach, wurde die Reaktivität mit "weicheren" Nukleophilen, wie Thiolen, überprüft. GÖRLITZER und WEBER [65] hatten Thrombozytenaggregationshemmer erfolgreich aus anellierten Chlorchinolinen durch Substitution mit 3-Dimethylaminopropylthiol dargestellt. So ließen sich die Verbindungen **19** in guten Ausbeuten mit Thiophenol zu den entsprechenden Thioethern **48** umsetzen.



	a	b	c	d
R	H	Me	OMe	OEt

Formelschema 36

Strukturbeweise für **48**

Das ^{1}H-NMR-Spektrum gliedert sich im aromatischen Bereich übersichtlich in einen Phenyl- und einen Chindolinteil. Die fünf Phenylprotonen finden sich bei höchstem Feld von 7.0-7.3 ppm. Dabei ergibt sich ein Aufspaltungsmuster von 2 : 3 , bedingt durch die Erhöhung der Elektronendichte an den zur Schwefelbrücke o- und p-ständigen Protonen.
Der Chindolinteil bietet das bekannte Bild mit den drei Dubletts für H-4, H-6 und H-1 bei tiefstem Feld (bei 8.5, 8.4 und 8.3 ppm mit Kopplungskonstanten von J=8 Hz), dem vier Protonen entsprechenden Multiplett von 7.6-7.8 ppm, gefolgt vom Triplett des H-7 bei ungefähr 7.4 ppm *(Abbildung 28)*.
Im Massenspektrum der stabileren Verbindungen **48** a und b bildet der Molpeak gleichzeitig den Basispeak.
Zunächst wird jeweils der Alkyl- bzw. Alkoxysubstituent am Indolstickstoff abgespalten, Fragmention *m/z* 325, bei den Verbindungen **48** c und d Basispeak. Anschließend erfolgt die Elimination der Thiophenylgruppe in zwei Schritten : Verlust des Schwefels (*m/z* 293) und der Phenylgruppe (*m/z* 217).

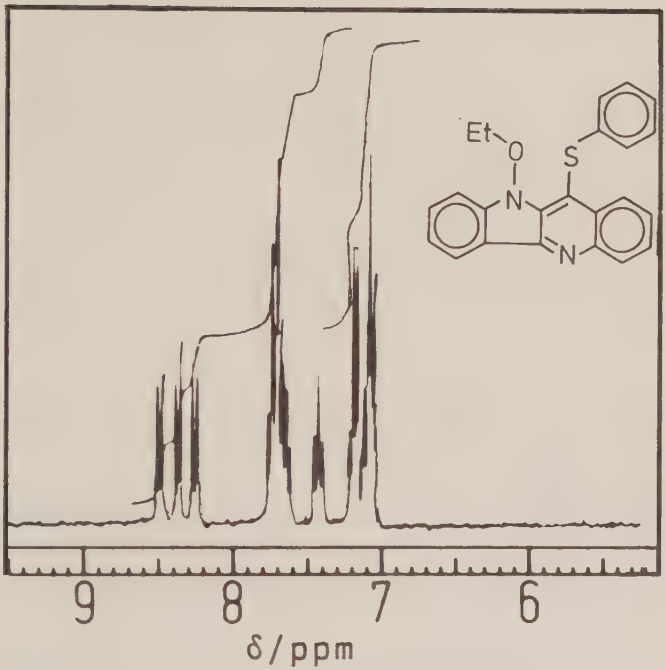


Abb. 28 : 250-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (Ausschnitt) von **48**d in [D_6]DMSO

Der nächste Schritt war der Einsatz dieser Thiophenylether als Ausgangssubstanz für die Reaktion mit dem Amin : Es bot sich das inzwischen gewohnte Bild einer "bunten Reihe" im DC. Nach diesem Versuch wurde der Weg der direkten Umsetzung mit der Novaldiaminbase verlassen und ein Verfahren aus dem Arbeitskreis DANN und NICKEL[66)] angewandt.
Dabei wird nach Reduktion einer Nitrogruppe zur Aminofunktion basisch alkyliert[67)] und anschließend hydriert[68,69)].

10.3.2. Darstellung der 11-Amino-Verbindungen

Schon beim Versuch der Reduktion der Nitrogruppe ergaben sich große Schwierigkeiten. So reagierten die Verbindungen **24** auf alle gängigen zur Reduktion von Nitro-N-Oxiden verwandten Methoden mit der Bildung einer Vielzahl von Nebenprodukten.

Schon OCHIAI[27,70] zeigt in Übersichten die verschiedenen Stufen bei der Reduktion von p-Nitropyridin-N-Oxiden. Trotzdem wurde versucht, in Anlehnung an Arbeiten von GANSSER und VIEL[71] (Reduktion von 9-Nitroellipticine), ATWELL und CAINE[72] und HOLT und PETROW[35] (Reduktion von 7-Nitrochindolin) die Reduktion der Verbindungen **24** c und d mit Eisen zu erreichen. Anhand der unterschiedlichen Fluoreszenzen konnte dc festgestellt werden, daß zunächst die N-Oxid-Funktion reduziert und dann die Alkoxygruppe in der 10-Position abgespalten wird. Die Reaktion schritt aber, trotz erneuter Reagenzzugabe, nicht weiter fort.

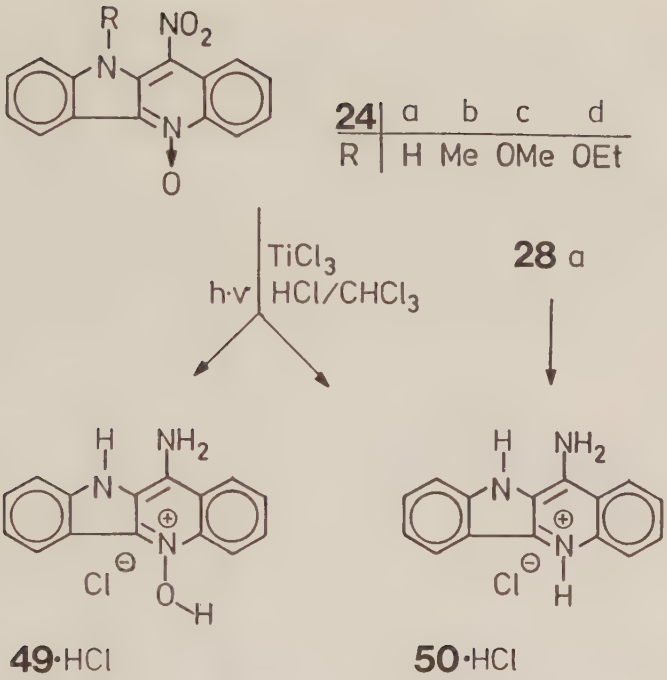
Eine schonendere Möglichkeit sollte nach BELLAMY und OU[73] das Arbeiten mit $SnCl_2$ in Ethanol sein, bei dem sie unter Erhalt reduktionsempfindlicher Gruppen (Aldehyde, Ester) reduzieren konnten.

Angewandt auf die Substanz **24**d bestand das resultierende Produktgemisch aus drei Verbindungen, wobei sich die vermutliche Zielsubstanz bei Isolierungs- bzw. Reinigungsarbeiten immer wieder zersetzte.

Der Versuch, das Chinolon **9**a mit Phosphordiamid (PPDA) direkt zu aminieren[74], mißlang.

Schließlich konnte die Nitrogruppe von **24** durch $TiCl_3$ im 2-Phasensystem (wäßrige HCl-Lösung/$CHCl_3$) unter gleichzeiger Bestrahlung zur Aminogruppe reduziert werden. Die Reaktion verläuft nur mit Sonnenlicht zufriedenstellend, während sie bei Bestrahlung mit Lampen unterschiedlicher Stärke stets zur Zersetzung führte.

Allerdings bleiben die Indolether bei dieser Reaktion nicht erhalten, außerdem entsteht ein Gemisch aus einer Amino- und einer Amino-N-Oxid-Verbindung. Trotzdem läßt sich diese Methode handhaben, da jeweils die stabileren Hydrochloride anfallen. Durch Umkristallisieren läßt sich aus diesem Gemisch die Amino-N-Oxid-Verbindung **49**·HCl isolieren, während die Amino-Verbindung **50**·HCl auf gleichem Wege aus dem 11-Nitrochindolin **28**a dargestellt wird.



Formelschema 37

Schon FICHTER und BOEHRINGER[5,15] hatten die freie Base von **49** dargestellt, indem sie ausgehend von 5 g (!) 11-Nitrochindolin-5-Oxid **24** a mit einem Gemisch aus Natriumsulfid und Schwefel reduzierten. Ausbeuteangaben fehlen. Mit den zur Verfügung stehenden geringen Mengen ist die Nacharbeitung jedoch nicht gelungen. Lediglich dc konnte, nach Erhalt von **49** als Vergleich, die Reduktion zur Aminoverbindung neben einer Reihe von anderen Produkten detektiert werden.

HOLT und PETROW [35], die die freie Base von **50** durch Versetzen der 11-Carbonsäure von Chindolin mit Hydrazin darstellten, wiesen aufgrund der Labilität der Verbindung ausdrücklich darauf hin, daß die Versuchsbedingungen unbedingt einzuhalten seien.

Strukturbeweise für **49**

Insgesamt bewirkt die Reduktion der Nitrogruppe im ^{1}H-NMR-Spektrum von **49** · HCl eine deutliche diamagnetische Verschiebung aller aromatischen Protonen in der Größenordnung von 0.2-0.3 ppm. Das Indol-Proton wird stärker beeinflußt. Trat es bei der Nitroverbindung **24** a bei 12.6 ppm in Resonanz, so wird es in der Aminoverbindung bei 11.4 ppm registriert. In der deprotonierten Form **49** (ein NMR-Spektrum der freien Base konnte nur vom Amino-N-Oxid **49** erhalten werden) ist

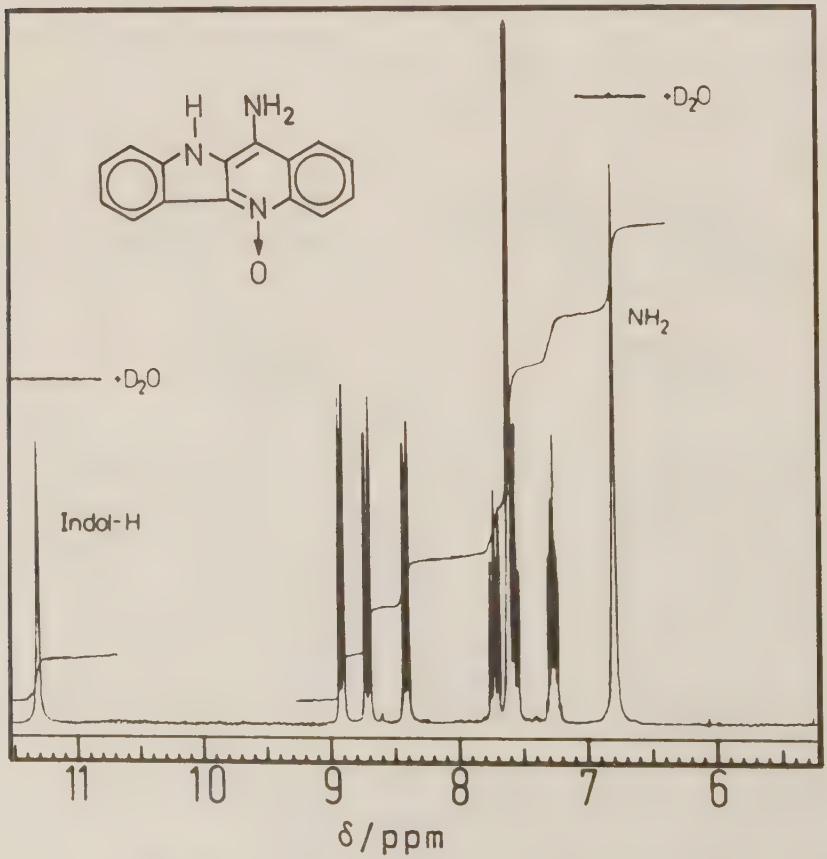


Abb. 29 : 250-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (Ausschnitt) von **49** in [D_6]DMSO

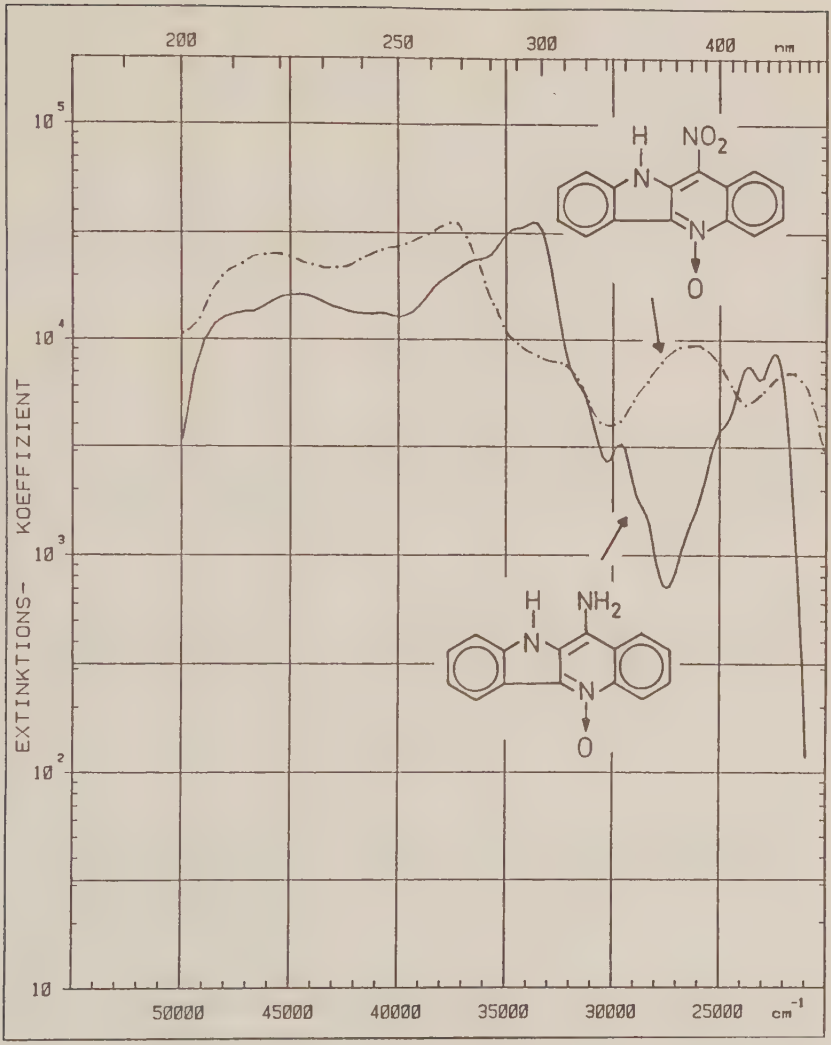


Abb. 30 : UV-Spektren von **24** a und **49** in MeOH

die Aminogruppe als Singulett bei 6.8 ppm zu beobachten, in der protonierten Form erscheint dieses Signal bei 9.18 ppm, außerdem tritt ein viertes mit D_2O austauschbares Signal auf, das durch die Protonierung am N-Oxid-Sauerstoff hervorgerufen wird (13.7 ppm) *(Abbildung 29)*.
Die Verschiebungen im UV-Spektrum zeigt *Abbildung 30*.
Im IR-Spektrum erscheinen drei deutlich voneinander getrennte NH- bzw. OH-Valenzschwingungen für die NH_2-Gruppe, das Indolproton und die NOH-Gruppe (3160, 3340, 3480 cm^{-1}), während im Bereich der NH-Deformationsschwingungen ein gemeinsames Signal bei 1560 cm^{-1} zu registrieren ist.

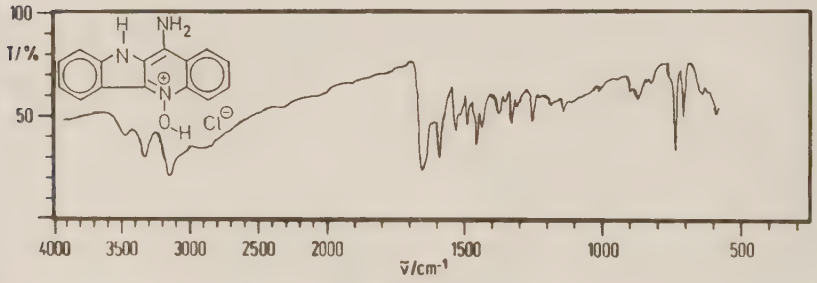


Abb. 31 : IR-Spektrum von **49**·HCl in KBr

Strukturbeweise für **50**

Der Unterschied von Verbindung **50**·HCl zu **49**·HCl macht sich in der Hochfeldverschiebung aller Protonen von **50**·HCl um 0.1-0.2 ppm bemerkbar. Der durch die Bildung des Hydrochlorids hervorgerufene Peak tritt bei tieferem Feld auf (14.67 ppm), da hier der Chinolinstickstoff protoniert wurde *(Abbildung 32)*.
Im IR-Spektrum fehlt dementsprechend die Schwingung bei 3480 cm^{-1}.

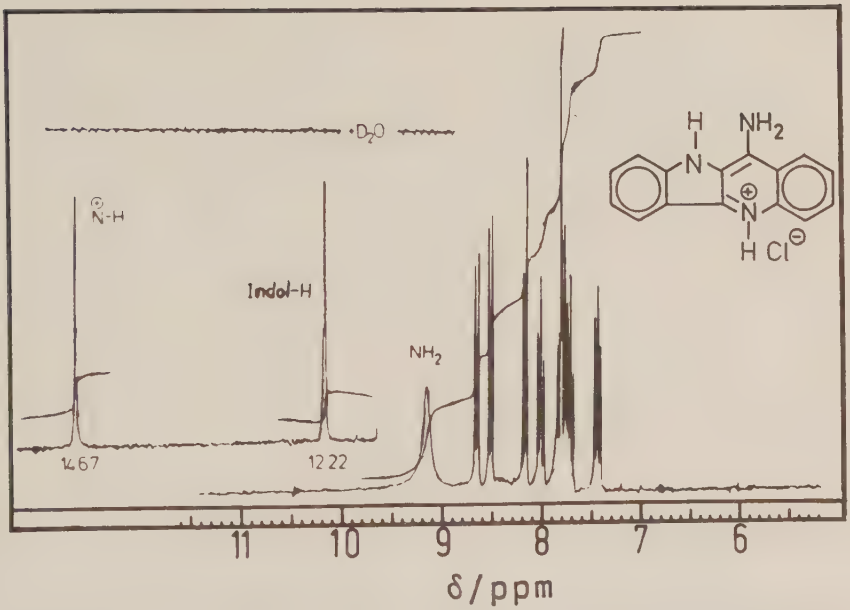
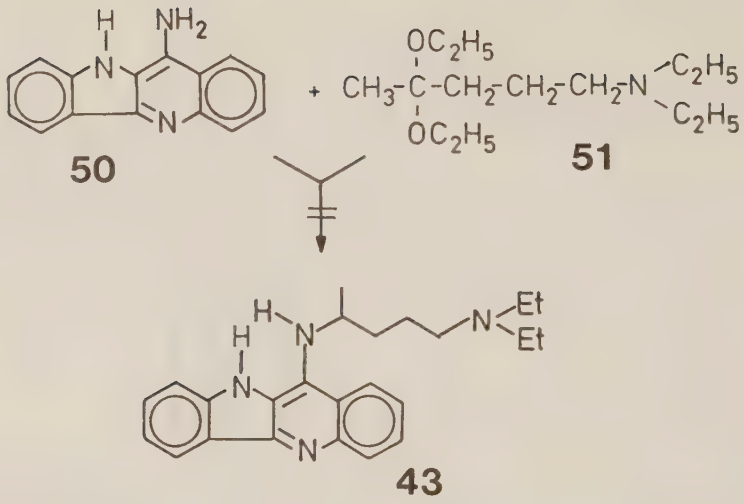


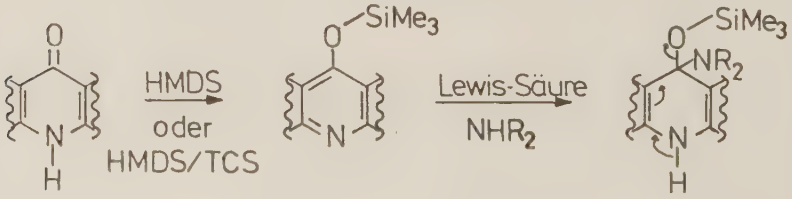
Abb. 32: 250-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (Ausschnitt) von **50**·HCl in [D_6]DMSO

Für die Reduktion zum 11-Aminochinolin wurde auch die Hydrierung mit Pd/C (10proz.) als Katalysator durchgeführt. Nach beendeter Umsetzung wurde sofort mit dem Ketal **51** und und Dimethylaminoboran versetzt.
Leider erwies sich das freie Amin als nicht stabil genug, um sich bei der geplanten N-Alkylierung während der langen Reaktionszeit in der gewünschten Weise umzusetzen *(Formelschema 38)*.



Formelschema 38

Nach einer Publikation von VORBRÜGGEN und KROLIKIEWICZ[75] über Aminierungen mit Trimethylsilanol als Abgangsgruppe, wurden als letztes Versuche mit Hexamethyldisilazan (HMDS) unter p-Toluolsulfonsäurekatalyse und mit HMDS und Trimethylchlorsilan (TCS)[76] durchgeführt.

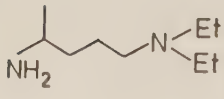


Formelschema 39

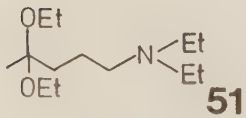
Die Übertragung dieser Reaktion auf das Chinolon **9**b gelang nicht. Aus dem Ansatz konnte immer nur unverändertes **9**b zurückgewonnen werden.

Formelschema 40 gibt eine Übersicht über die durchgeführten Versuche.
Zusammenfassend ist zu sagen, daß für die Synthese chloroquinanaloger Substanzen der Weg über das basen- und hitzelabile anellierte System nicht zum Erfolg führte.
Eine Möglichkeit wäre, mit bereits ankondensierter Seitenkette auf der letzten Synthesestufe den Ringschluß zum Indolo[3,2-b]chinolin durchzuführen.

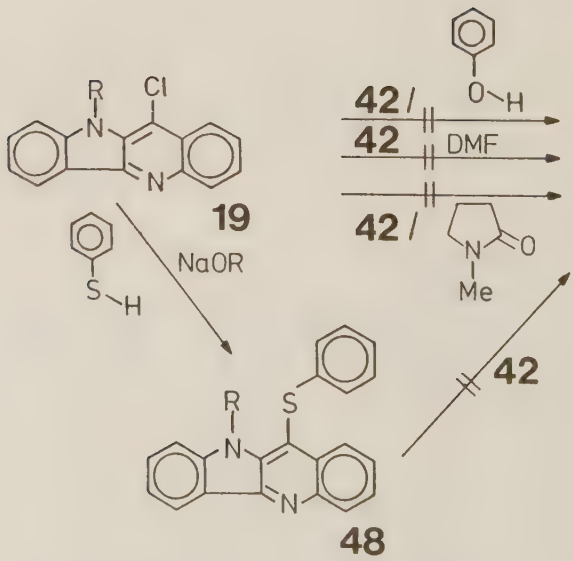
R = H, Me, OMe, OEt



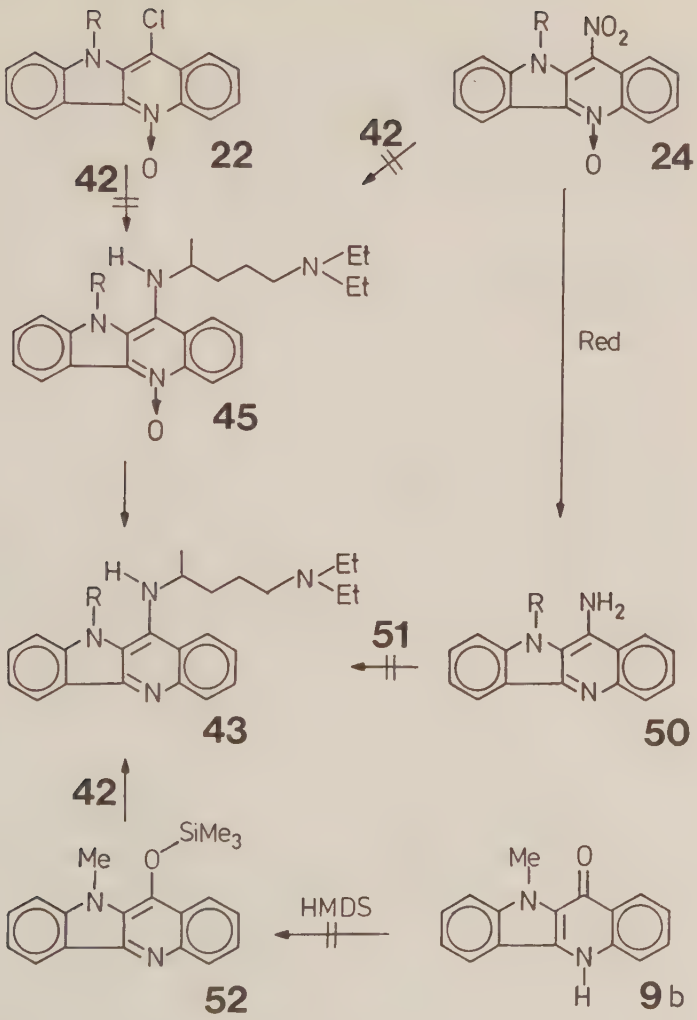
42



51

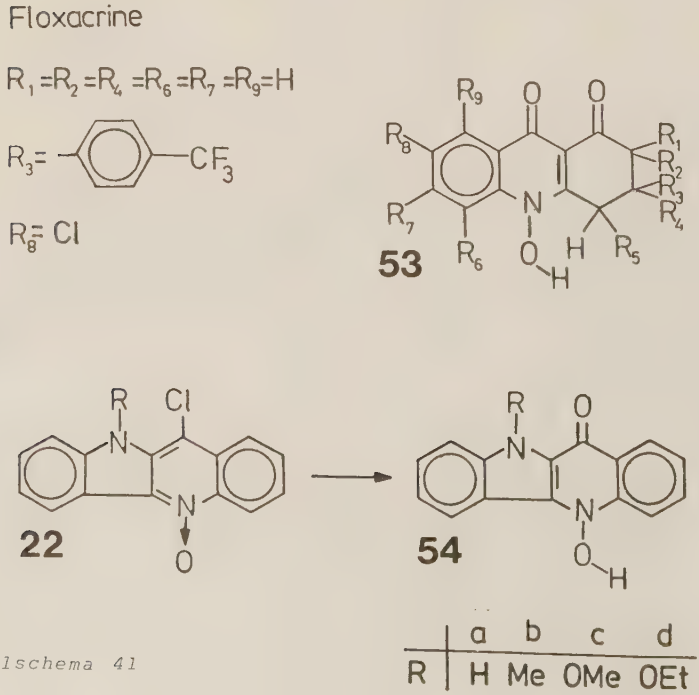


Formelschema 40


R
Cl
N
O
22
42
42
R
NO2
N
O
24
Red
H
N
Et
Et
R
N
N
O
45
H
N
Et
Et
R
N
N
43
51
R
NH2
N
N
50
42
Me
O
SiMe3
N
N
52
HMDS
Me
O
N
N
H
9b

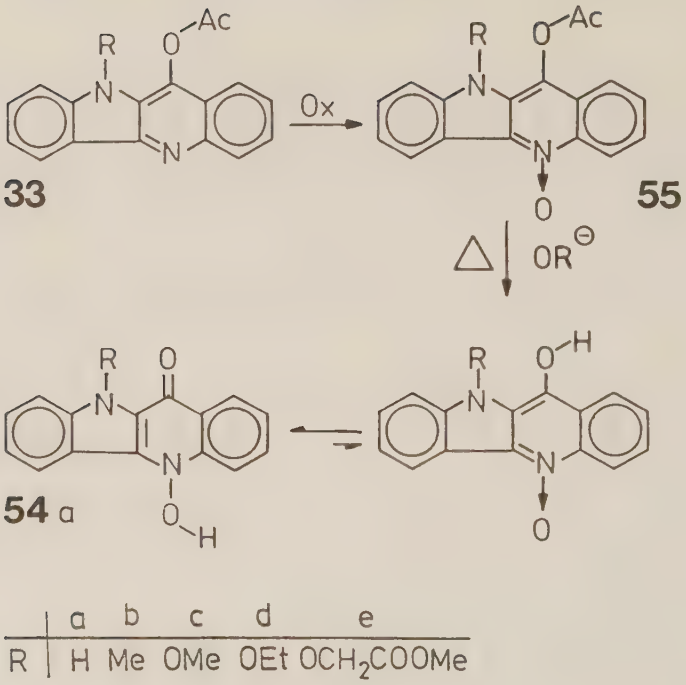
11. Darstellung einer vinylogen Hydroxamsäure

Aufgrund der pharmakologischen Wirkungen anellierter, vinyloger Hydroxamsäurederivate vom Typ der 10-Hydroxy-3,4-dihydroacridin -1,9 (2 H,10 H)-dione [77] **53** , speziell der Antimalaria-Wirkung von Floxacrine [78] , erschien es interessant, die entsprechenden 5-OH-11-oxo-Derivate des Chindolins **54** darzustellen.
Deren Zugang sollte über die 11-Chlor-5-N-Oxide **22** relativ einfach möglich sein.



Formelschema 41

Doch führte die Umsetzung mit alkoholischer Natronlauge[79,80] oder Na-methylat[81] nicht zu den gewünschten Produkten **54**, sondern zu einer Reihe von Zersetzungsprodukten.
Bei der Verwendung von Eisessig/Acetanhydrid[82] wie auch unter Zusatz von Na-acetat[83], beides gebräuchliche Methoden, um aus p-Chlor-N-Oxiden Hydroxamsäuren zu synthetisieren, konnte nur das Edukt **22** bzw. die desoxygenierte Form **19** erhalten werden.
Die direkte Oxidation der N-Oxide **12**, **13** und **15** mit Kaliumhexacyanoferrat[84] oder Bleitetraacetat[85] brachte nicht das erhoffte Resultat. Entweder konnte nur unverändertes N-Oxid zurückgewonnen werden, oder es gab das bekannte Zersetzungsgemisch, hervorgerufen durch oxidative Zerstörung.
Auch der Einsatz der Nitro-N-Oxide **24** führte zu keinen befriedigenden Ergebnissen. Zwar konnte bei der Umsetzung von **24**d mit ethanolischer NaOH die blaue Fluoreszenz der vermutlichen Zielsubstanz detektiert werden, doch gab es durch die Indoletherspaltung und die unvollständige Reaktion wieder eine Reihe von Nebenprodukten.
Der Übergang ins saure Milieu ($H_2SO_4/NaNO_2$) nach einer Arbeit von OEHLKE[86], um die Indoletherspaltung zu unterbinden, führte zu keinem Erfolg.
Ausgehend von der Nitro-N-Oxiden wurde zuletzt versucht, sie in Acetanhydrid/Dimethylanilin nach KATRITZKY[87] zu hydrolysieren, auch hier kam es zu keiner Umsetzung.
So blieb nur der Weg über die Acetoxyverbindungen **33**.
Nach erfolgreicher Oxidation zum N-Oxid **55** sollten sie sich leicht verseifen lassen und zur vinylogen Hydroxamsäure tautomerisieren *(Formelschema 42)*.
Die in Kap. 6 beschriebene Oxidation nach OCHIAI[27] mit Eisessig/H_2O_2 läßt sich auf die 11-Acetoxyverbindungen **33** nicht anwenden, da sie zu labil sind und etliche Nebenprodukte resultieren. Schonender ist das Verfahren mit m-Chlorperbenzoesäure (m-CPBA)[88], bei dem bei tiefen Temperaturen gearbeitet werden kann.



Formelschema 42

Für den Ablauf der Reaktion ist die Substitution in 10-Position von Bedeutung: Je raumfüllender der Substituent, desto vollständiger verläuft die Reaktion. Während für die ethoxysubstituierte Verbindung **33** d noch Edukt im Reaktionsansatz detektierbar ist, tritt bei Methoxycarbonylmethylenoxy-Substitution **33** e quantitative Umsetzung ein.

Strukturbeweise für **55**

Die Strukturbeweise für die erfolgreiche Oxidation ergeben sich aus den Tieffeldverschiebungen im ^{1}H-NMR-Spektrum, insbesondere für die Protonen H-4 und H-6; außerdem aus dem Auftreten der N-Oxid-Schwingung im IR-Spektrum und der bathochromen Verschiebung der langwelligsten Maxima im UV-Spektrum (vergl. Kap. 6).

Die Verseifung zur vinylogen Hydroxamsäure gelang unter Verwendung von Na-methylat, wobei gleichzeitig die Indolether in 10-Position gespalten werden und **54**a resultiert.
Saure Hydrolyse führt dagegen stets zu einem Produktgemisch.

Strukturbeweise für **54** a

Das ^{1}H-NMR-Spektrum zeigt ein Aufspaltungsmuster der aromatischen Protonen im Verhältnis 1 : 1 : 2 : 2 : 2 , außerdem zwei mit D_2O austauschbare Protonen *(s.Abbildung 33)*.
Während sich das übrige Spektrum von dem des Chinolon **9**a nur geringfügig unterscheidet, liegt die Differenz des bei tiefsten Feld auftretenden Protons, des Hydroxamsäure-OH, zu dem Chinolon-NH der Verbindung **9**a bei 0.35 ppm.
Die beiden Substanzen zeigen auch Unterschiede in der Farbentwicklung : So wird **54** a nach Zugabe von Fe^{3+} braungrün, **9** a hingegen grün; mit NaOH zeigt **54**a eine intensiv gelbe Farbe, **9**a lediglich einen gelblichen Ton.
Im IR-Spektrum wird die für **54**a typische OH-Schwingung bei 3415 cm^{-1} registriert.

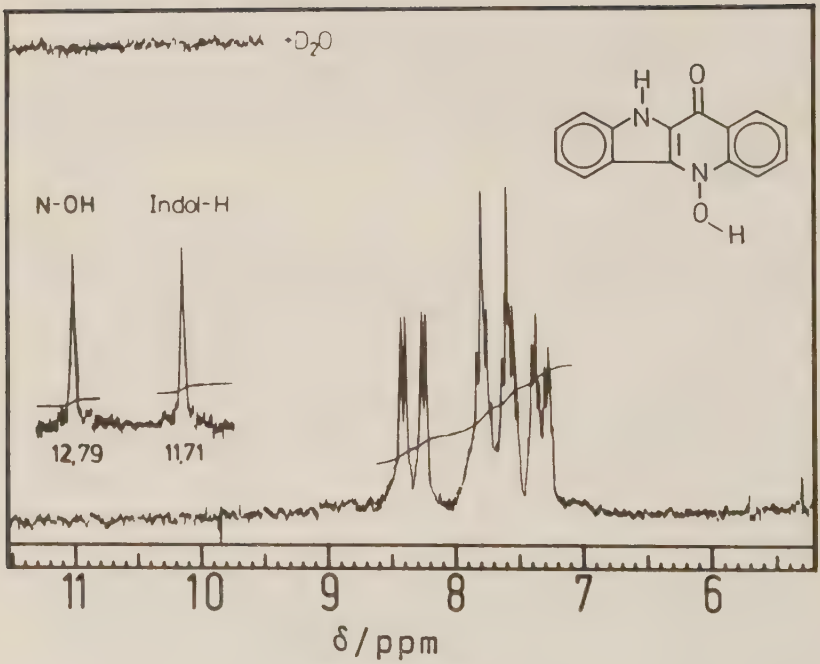
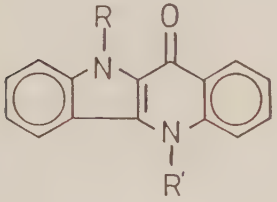


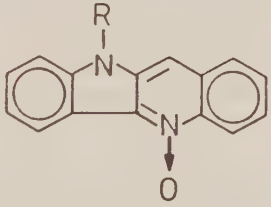
Abb. 33 : 250-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (Ausschnitt) von **54**a in[D_6]DMSO

12. Biologische Prüfung

Die Verbindungen **9**a, **9**b, **10** und **13**a wurden in einem Screening-Programm des National Cancer Institutes (NCI), Maryland, auf Antitumor-Aktivität untersucht.



	9a	**9**b	**54** a
R	H	Me	H
R'	H	H	OH



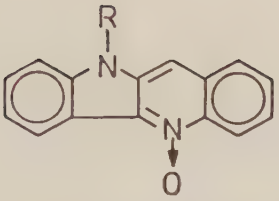
	10	**13**a
R	OH	OMe

Formelschema 43

In diesem Test wurde die cytostatische Wirkung der Substanzen auf P 388 Mäuseleukämie untersucht.
Dafür spritzt man Dosen von 200, 100 und 50 mg/kg intraperitoneal an den Tagen 1 bis 5. Die Tumorimplantierung erfolgt am Tag 0. Die Anzahl der Tiere pro Dosis beträgt 6, mit einer Kontrollgruppe von mindestens 30 Tieren.
Die Verbindung **9**a erwies sich in den angegebenen Dosen als inaktiv, für die übrigen Substanzen wurde der Test aufgrund ihrer Toxizität mit geringeren Dosen (50, 25 und 12,5 mg/kg) wiederholt.
Es stellte sich heraus, daß alle Verbindungen in therapeutischen Dosen als inaktiv betrachtet werden müssen.
Es ist vorgesehen, Substanzen vom Typ der vinylogen Hydroxamsäuren auf Cytotoxizität und Antitumorwirkung an Zellkulturen zu prüfen. Derartige Untersuchungen sind in Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis von Prof. Maurer geplant.

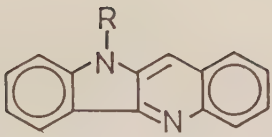
13. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den verschiedenen Oxidationsstufen und Derivaten des Chindolins.
Ausgehend von der höchsten Oxidationsstufe, dem Dioxychindolin, werden durch Alkylierung und Acetylierung Verbindungen mit N-Oxid-Struktur I dargestellt. Hydrolyse des N-O-alkylierten Produktes führt zur nächstniedrigeren Oxidationsstufe, dem Oxychindolin.
Die N-Oxide I lassen sich einerseits mit $PCl_3/CHCl_3$ in die desoxygenierten Produkte II überführen, andererseits bilden sie das reaktive Edukt für Nitrierungen, Halogenierungen und Umlagerungen mit Acetanhydrid.
Unter den zuletzt genannten Reaktionsbedingungen kommt es zum Verlust des N-Oxids, die nitrierten Verbindungen können mit P_2J_4 desoxygeniert werden.
Reduziert man die Nitroverbindungen mit $TiCl_3$ oder H_2/Pd, so entstehen die entsprechenden Aminoverbindungen.
Sollen hingegen wieder N-Oxide dargestellt werden, so kann mit H_2O_2/Eisessig oder m-Chlorperbenzoesäure oxidiert werden.
Für O-Alkylierungen und S-Arylierungen in p-Stellung zum Chinolinstickstoff wird von chloriertem Edukt ausgegangen (Produkte III und IV).
In einem Fall, bei der Umsetzung der Chlorverbindungen mit Thioacetamid wurden Dimere vom Typ V erhalten.
Die Darstellung von Thionen, Chinolin-N-Alkyl-Produkten und Hydroxamsäuren (VI) erfolgte aus den durch Umlagerung von 11-Acetoxy-Verbindungen oder durch Ringschluß N-alkylierter Anthranilsäuremethylester erhaltenen Chinolonen.



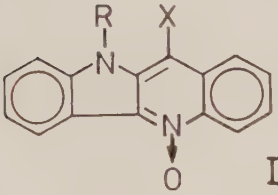
I

R = OH , OAlkyl , OAc,
H, Me, Ac



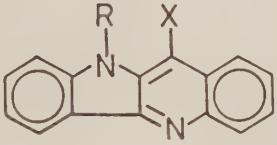
II

R = H, Me, OAlkyl , OAc



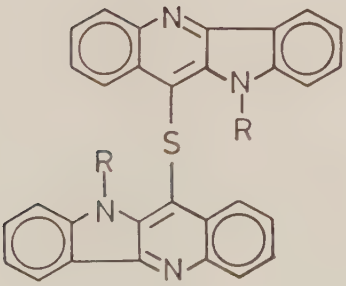
III

R = H, Me , OAlkyl
X = Cl , NO_2, NH_2, OAc



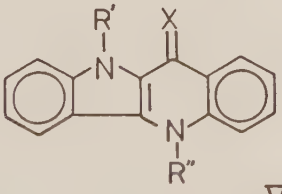
IV

R = H, Me , OAlkyl
X = Br, Cl , NO_2, NH_2,
OAlkyl, SAryl, OAc



V

R = H, Me



VI

R' = H, Me

R'' = H, OH, Alkyl

X = O, S

Formelschema 44

14. Danksagungen

Für die Erstellung des ESR-Spektrums von **10** danke ich Herrn Prof. Kurreck, Fachbereich Chemie der Freien Universität Berlin.

Bei Herrn Prof. Nickel, Fachbereich Pharmazie der Freien Universität Berlin, möchte ich mich dafür bedanken, daß mir das Ketal **51** , die Hydrierapparatur des Arbeitskreises und der Computer zur Erstellung der UV-Spektren zur Verfügung gestellt wurden.

Die Daten der biologischen Prüfung sind Ergebnisse eines Screenings, durchgeführt innerhalb des "Developmental Program, Division of Cancer Treatment", National Cancer Institute, Bethesda, Maryland.
Dafür danke ich dem National Cancer Institute.

Herrn Michael Metzer danke ich für die stete Hilfsbereitschaft bei der Erstellung der UV-Spektren.

Für ihre hilfreiche Unterstützung und Zusammenarbeit danke ich den Mitarbeitern der Analytischen Abteilung des Pharmazeutischen Instituts der Freien Universität Berlin.

E X P E R I M E N T E L L E R T E I L

15. Beschreibung der Versuche

15.1. Allgemeine Angaben

Temperaturangaben: in der Celsius-Skala

Schmelzpunkte: Kofler-Heiztischmikroskop, nicht korrigiert

Elementaranalyse: Perkin-Elmer-Elementaranalysator 240 B
Institut für Pharmazie der FU Berlin

IR-Spektren: Perkin-Elmer-Spektralphotometer 297

UV-Spektren: Beckmann DB-G, Zeiss PMQ-2 und Diodenarray-Spektralphotometer HP-8451A
(s = Schulter)

^{1}H-NMR-Spektren: 250 MHz: Bruker WM-250
Die chemischen Verschiebungen sind in der δ_{TMS}-Skala in ppm, die Kopplungskonstanten in Hz angegeben.
Die Multiplizität der Signale wird wie folgt angegeben: s = Singulett, d = Dublett, dd = Doppeldublett , t = Triplett, dt = Doppeltriplett, q = Quartett, m = Multiplett, mc = zentriertes Multiplett, annähernd Triplett

Massen-Spektren: CH-7A Varian MAT Bremen, Quellentemperatur 170°, Ionisierungsenergie 70 eV.

Dünnschichtchromatographie: DC-Fertigplatten (Glas) "Merck" 5 cm x 10 cm, beschichtet mit Kieselgel 60 F_{254}, Detektion unter UV-Licht, Fließmittel (ml/ml):
FM 1 : $CHCl_3$/MeOH 9+1
FM 2 : $CHCl_3$/Aceton 9+1
FM 3 : Toluol/Aceton/Diethylamin 4,5 +5+0,5 für die Aminoverbindungen
FM 4 : $CHCl_3$ für die Chlor-N-Oxide

Säulenchromatographie: Kieselgel 0.063-0.2 mm "Woelm" und neutrales Al_2O_3, Aktivitätsstufe I, "Woelm" in den angegebenen Fließmitteln

Lösungsmittel: Ethanol (benzinvergällt), Petrolether (Siedebereich 40°-60°)

Erstellen der UV-Spektren :
Alle UV-Spektren, die in dieser Arbeit abgebildet wurden, sind mit Computer-Hilfe gezeichnet worden.
Dazu mußten erst verschiedene Konzentrationen der jeweiligen Substanz durch den HP 8451A Diodenarray-Spektralphotometer aufgenommen werden. Die dazugehörigen Programme sind von Herrn M.Metzer für den HP 8451A in BASIC erstellt worden.
Ein Rechenprogramm (Unterprogramm zu Programm KURVE für den HP 87) formt die Extinktionswerte in die Extinktionskoeffizienten und die Wellenlängen in die Wellenzahlen um.
Ein anderes Unterprogramm zeichnet das Spektrum in der Weise, daß man es direkt mit Spektren aus dem DMS UV-Atlas[89] vergleichen kann.
Die Programme zur Steuerung des HP 8451A Spektralphotometers sind auf der 5 1/4 Zoll Diskette ".NDg002" gespeichert.

Chemikalienverzeichnis (Best.-Nr):
Boran-dimethylamin-Komplex, Janssen Chimica (18,023-8)
Chlortrimethylsilan, Janssen Chimica (C 7285-4)
Diphosphortetraiodid: Janssen Chimica (21,865-0)
1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan, Janssen Chimica (H1000-Z)
Lawesson-Reagens: Fluka-AG (61 144)
Palladium Aktivkohle (10%): Janssen Chimica (20,569-9)
Phenylphosphordiamid: Parish Chemical Co. (1089)
$P_4S_{10} \cdot 4\, C_5H_5N$: Riedel-de Haën (65 144)

15.2. Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

AAV 1 : AAV zur Darstellung der lo-Alkylether

1mmol Dioxychindolin wird in 10 ml Na-Alkylatlösung (2mmol Na) gelöst und in einer Eis/Wasser-Mischung abgekühlt. Zu der kalten Lösung werden 4 mmol Dialkylsulfat gegeben und 24 h bei 0° gerührt.
Anschließend wird der Ansatz auf Eis/Wasser gegeben und der ausgefallene Niederschlag aus EtOH umkristallisiert.

AAV 2 : AAV zur Reduzierung der N-Oxide

1mmol des N-Oxids wird unter Erwärmen in 50 ml $CHCl_3$ gelöst. Zu dieser Lösung werden 2 ml PCl_3(gelöst in 5 ml $CHCl_3$) zugetropft und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man auf Eis/Wasser, die organische Phase wird abgetrennt, mit verd. HCl und H_2O gewaschen, im Vakuum zur Trockne eingeengt und der Rückstand aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert*.
Zur Freisetzung der Base wird statt mit verd.HCl mit verd. NaOH geschüttelt.

AAV 3 : AAV zur Darstellung von lo-N-methylierten Chindolinen

1mmol der Ausgangsverbindung wird in 10 ml DMF gelöst und unter Zusatz von 1,8 mmol NaH und 1,6 mmol Methyliodid bei 60° 1,5 bis 2 h gerührt.Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in $CHCl_3$ aufgenommen, mit thiosulfathaltigem H_2O gewaschen, eingeengt und aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

*Offenbar liegt die Substanz als Ionenpaar in der org. Phase vor.

AAV 4 : AAV zur Darstellung von 11-Chlorchindolinen

1mmol der Ausgangsverbindung wird in eine unter Eiskühlung hergestellte Lösung aus 0,3 ml $POCl_3$ in 10 ml DMF gegeben. Die Mischung wird nach 45minütigem Rühren bei Raumtemperatur mit 10 ml 10proz. NaOH versetzt, weitere 10 Minuten gerührt und anschließend auf Eis/Wasser gegeben. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

AAV 5a: AAV zur Oxidation von 11-Chlorchindolinen

1 mmol der 11-Chlorverbindung wird in 2 ml Eisessig gelöst.Es werden 0,1 ml 30proz. H_2O_2-Lösung hinzugefügt und 4 h bei 70°-80° gerührt. Nach 2 h werden, falls notwendig, weitere 0,1 ml zugefügt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz auf Eis/Wasser gegeben, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und aus dem angegebenen Lösungsmittel mehrmals umkristallisiert.

AAV 5b: AAV zur Oxidation von 11-Acetoxy-Chindolinen

1mmol der 11 - Acetoxyverbindung wird in Methylenchlorid gelöst und auf 0° abgekühlt.
Dann werden 1,4 mmol m-Chlorperbenzoesäure hinzugegeben und die Lösung 12 h im Kühlschrank stehen gelassen. Anschließend wird die überschüssige m-Chlorperbenzoesäure in gesättigte $NaHCO_3$-Lösung ausgeschüttelt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgt über eine Kieselgelsäule mit Ethylacetat als Elutionsmittel.

AAV 6 : AAV zur Nitrierung der N-Oxide

1mmol des N-Oxids wird in 10 ml Eisessig unter Erwärmen auf dem Wasserbad gelöst und, wenn nötig, heiß filtriert. Zu der noch warmen Lösung werden 1,4 mmol HNO_3 in 3 ml Eisessig gegeben. Nach Beendigung der Reaktion wird mit Wasser verdünnt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

AAV 7a: AAV zur Reduktion der Nitro-N-Oxide

1mmol des Nitro-N-Oxids wird in 40 ml Toluol gelöst und nach Zugabe von 1,4 mmol P_2I_4 2 h bei 80° gerührt. Die überstehende Lösung wird abdekantiert und der Niederschlag in wäßriger Na_2SO_3-Lösung gelöst. Die vereinigten Lösungen werden mit 25proz. NaOH alkalisiert, die wäßrige Phase abgetrennt und noch einige Male mit Toluol gewaschen. Die organischen Phasen werden vereinigt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristalisiert.

AAV 7b: 1mmol des Nitro-N-Oxids wird in 20 ml Toluol gelöst und unter Zugabe von 1,3 mmol PI_3 bei 60° 2 h gerührt. Anschließend wird mit thiosulfathaltigem Wasser gewaschen, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und aus dem angegeben Lösungsmittel umkristallisiert.

AAV 8 : AAV zur Darstellung von 11-Bromchindolinen

1mmol Nitro-N-Oxid wird in 20 ml Toluol unter Erwärmen gelöst. Nach Zugabe von 1,4 mmol PBr_3 wird 2 h bei 60° bis 70° gerührt und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.
Zur Freisetzung der Base wird der Rückstand in verd.

NaOH aufgenommen und mit $CHCl_3$ ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit H_2O gewaschen, im Vakuum zur Trockne eingedampft und aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

AAV 9 : AAV zur Darstellung von 1o-N-acetylierten Chindolinen

1mmol der Ausgangsverbindung wird in 10 ml Methylenchlorid gelöst und bei Raumtemperatur mit 0,5 mmol Dimethylaminopyridin (DMAP), 1,2 mmol Triethylamin und 1,2 mmol Acetanhydrid versetzt. Nach 24stündigem Rühren wird mit Methylenchlorid verdünnt, neutral gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

AAV 1o : AAV zur Darstellung von 11-Acetoxychindolinen

1mmol N-Oxid wird mit 5-7 ml Acetanhydrid versetzt und bei Raumtemperatur 24 h gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird die Lösung auf Eis/Wasser gegeben und der Niederschlag aus dem angegebenen, absoluten (!) Lösungsmittel umkristallisiert.

AAV 11a : AAV zur Thionierung anellierter Chinolone mit Lawesson - Reagenz

1mmol Chinolon und 0,6 mmol Lawesson-Reagenz werden in 150 ml Toluol 1,5 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mehrmals in EtOH aufgenommen, zum Sieden erhitzt, zur Trockne eingedampft und schließlich aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

AAV 11b : AAV zur Thionierung anellierter Chinolone mit dem P_4S_{10}-Komplex

1mmol Chinolon wird unter Erwärmen in 50 ml Pyridin gelöst und nach Zugabe von 1,2 mmol P_4S_{10}-Pyridin-Komplex 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Pyridins wird der Rückstand mehrmals in EtOH aufgenommen, zum Sieden erhitzt und wieder zur Trockne eingedampft, anschließend wird aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

AAV 12 : AAV zur Darstellung von Bis-chindolin-sulfiden

1mmol Chinolon wird in 50 ml Aceton gelöst, mit 4 mmol Thioacetamid versetzt und 4 h unter Rückfluß erhitzt. Der gebildete Niederschlag wird nach dem Abkühlen abgesaugt und aus EtOH umkristallisiert.

AAV 13a : AAV zur Darstellung von N- und O-alkylierten Chindolinen

1mmol Chinolon wird mit 3 mmol Alkylbromid und 0,5 mmol Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (TBAHS) in 10 ml 25proz. wäßriger NaOH und 20 ml Toluol 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die organische Phase weiter nach *AAV 13b* (ab *) behandelt.

AAV 13b : 1mmol Chinolon wird in 25 ml DMF gelöst und unter Zusatz von 2 mmol NaH auf 80°-90° erhitzt. Nach Zutropfen von 0,5 mmol Alkyliodid wird die Temperatur 2 h auf 80° gehalten. Falls notwendig, werden nochmals 0,3 mmol Alkyliodid hinzugefügt und weitere 60 Minuten erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird das DMF im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in $CHCl_3$ aufgenommen. * Man wäscht mit thiosulfathaltigem H_2O und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab. Das erhaltene Produkt wird über eine

Säule von 22 cm Länge, einem Durchmesser von 18 mm, beschickt mit Kieselgel, gegeben, das Elutionsmittel besteht aus einem Gemisch von $CHCl_3$/Toluol/Eisessig 77+17+6 (V+V).

AAV 14 : AAV zur Darstellung der Thioether

Zu einer siedenden Lösung von 1 mmol Chlorchinolin in 30 ml EtOH werden 1,2 mmol Thiophenol, gelöst in 1,2 ml 1-N-Na- ethylatlösung und 10 ml EtOH, zugetropft und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in $CHCl_3$ aufgenommen und mit verd. NaOH und H_2O gewaschen. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

AAV 15 : AAV zur Darstellung von Aminochindolinen

1mmol der Nitroverbindung wird in 20 ml $CHCl_3$ gelöst und mit 10 ml $TiCl_3$-Lösung (15proz. in 4proz. wäßriger HCl) versetzt und bei Sonnenschein in der Nähe des Fensters bei Raumtemperatur gerührt. Nach 2 h hat sich die wäßrige Phase entfärbt und die Aminoverbindung ist als Hydrochlorid ausgefallen.

15.3. Einzelvorschriften und Analytik

Für die anellierten Chinoline ergeben sich folgende Kopplungskonstanten:

Für das Triplett des H-7 : $J_{6/7} = 8$, $J_{7/8} = 8$

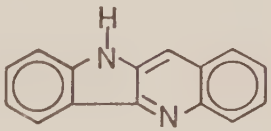
Dublett des H-1 : $J_{1/2} = 8$

Dublett des H-4 : $J_{3/4} = 8$

Dublett des H-6 : $J_{6/7} = 8$

Ergeben sich abweichende oder zusätzliche Werte, so sind sie im einzelnen angegeben.

10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLIN **2**



Aus **12** nach *AAV 2*.

Blaßgelbe Kristalle, Schmp. 248°-249° (EtOH), Lit.[5,15] Schmp. 248°

Ausb. 89 % d.Th.

IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3050 (NH)

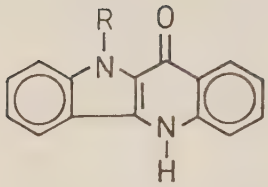
UV (MeOH): λ_{max}/nm ($\log \varepsilon$) = 226 (4.53), 274 (4.25), 366 (4.09), 396 (3.52), *s.Abb. 6*

250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 7.29 (mc, 1H, aromat., H-7), 7.53-7.69 (m, 4H, aromat.), 8.12 (dd, 1H, aromat., H-1, $J_{1/2} = 8$), 8.20 (dd, 1H, aromat., H-6, $J_{6/7} = 8$), 8.29 (s, 1H, aromat., H-11), 8.36 (d, 1H, aromat., H-4, $J_{3/4} = 8$), 11.43 (s, 1H, NH), *s.Abb.5*

$C_{15}H_{10}N_2$ (218.3) Ber. C 82.6 H 4.62 N 12.8

Gef. C 82.2 H 4.15 N 12.8

Molmasse: 218 (ms)



9	a	b
R	H	Me

5,11-DIHYDRO-10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLIN-11-ON **9**a

a) Aus 2-Chloracetylaminobenzoesäure und Anilin, 2 h in Polyphosphorsäure (PPA) bei 80° cyclisiert. Vergl.[26,45]

b) 1 mmol **33** c wird mit 10 ml NaOEt (2 mmol Na) 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung auf Eis/Wasser gegeben, neutralisiert und der Niederschlag abgesaugt.

Gelblichbraune Kristalle, Schmp. > 330° ($EtOH/H_2O$), Lit.[26,45] Schmp. > 330°, Ausb. a: 28 % d.Th. und b: 25 % d.Th., Verhalten gegen Fe^{3+}: grün, gegen NaOH: gelblich

IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1630 (C=O), 3150 (verbreitert, NH)

UV (MeOH): λ_{max}/nm (log ε) = 214 (4.28), 234 (4.33), 270 (4.58), 308 (4.21), 324 (4.15), 378 (3.95), 396 (4.03)

250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 7.18-7.32 (m, 2H, aromat., H-2 + H-7, $J_{1/2}$ = 8, $J_{6/7}$ = 8), 7.44-7.54 (m, 2H, aromat.), 7.65-7.65 (m, 2H, aromat.), 8.19 (d, 1H, aromat., H-6, $J_{6/7}$ = 8), 8.36 (d, 1H, aromat., H-1, $J_{1/2}$ = 8), 11.70 (s, 1H, Indol-NH), 12.45 (s, 1H, Chinolon-NH), *s.Abb. 20*

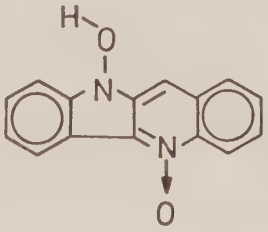
$C_{15}H_{10}N_2O$ (234.3) Molmasse: 234 (ms)

5,11-DIHYDRO-10-METHYL-10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLIN-11-ON **9**b

Aus 2-Chloracetylaminobenzoesäure und N-Methylanilin, 2 h in PPA bei 80° cyclisiert. Vergl.[26,45]

Gelblichbraune Kristalle, Schmp. > 330° (EtOH/H_2O), Lit.[26,45]
Schmp.> 330°, Ausb. 38 % d.Th.
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3240 (NH)
250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 4.30 (s, 3H, CH_3), 7.23-7.31 (m, 2H, aromat., H-2 + H-7, $J_{1/2}$ = 8, $J_{6/7}$ = 8), 7.53-7.70 (m, 4H, aromat.), 8.23 (d, 1H, aromat., H-6, $J_{6/7}$ = 8), 8.34 (d, 1H, aromat., H-1, $J_{1/2}$ = 8), 12.45 (s, 1H, Chinolon-NH),
$C_{16}H_{12}N_2O$ (248.3) Molmasse : 248 (ms)

10-HYDROXY-10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLIN-5-OXID **10**



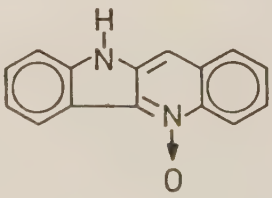
0.1 mol Bis-(2-nitrobenzyl-)malonsäurediethylester wird in 400 ml EtOH in der Wärme gelöst und bis zum Sieden erhitzt. Unter Rückfluß wird nun eine Lösung von 45 g NaOH in 45 g H_2O zugetropft und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach dem Erkalten wird das ausgefallene Na_2CO_3 abfiltriert, die alkoholische Lösung eingeengt und zum Kristallisieren in eine Porzellanschale gegeben. Der anfallende violette Rückstand wird in 10proz. NaOH so lange aufgeschlämmt und abgesaugt, bis die abfließende NaOH farblos ist. Vergl.[5,15]
1 mmol des Na-Salzes wird in 20 ml EtOH gelöst, mit 1 ml 30proz. H_2O_2-Lösung versetzt und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird die Base mit verd. Essigsäure freigesetzt.
Orangefarbene Mikrokristalle, Schmp.> 330° (EtOH), Lit.[5,15]
Schmp. > 300°, Ausb. 16 % d.Th.
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1290 (N→O), 1655 (C=N), 3050 (NH)
250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 7.61 (m, 1H, aromat., H-7)

7.66-7.79 (m, 4H, aromat.), 8.05 (s, 1H, aromat, H-11), 8.28 (m~d, 1H, aromat., H-1), 8.73 (m~d, 1h, aromat., H-6), 8.86 (m~d, 1H, aromat., H-4), 11.71 (s, 1H, OH)

s. Abb. 1

$C_{15}H_{10}N_2O_2$ (250.3) Molmasse: 250 (ms)

10*H*-INDOLO-[3,2-b]CHINOLIN-5-OXID **12**



1 mmol **14** wird in 10 ml MeOH suspendiert und nach Zugabe von 5 ml gesättigter $NaHCO_3$-Lösung 5 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird die Lösung auf Eis/Wasser gegeben und der Niederschlag abgesaugt.

Gelbe Kristalle, Schmp. >330° (Eisessig/H_2O), Ausb. 79 % d.Th.

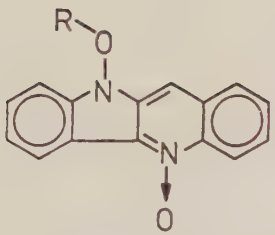
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1285 (N→O), 1610 (C=C), 1635 (C=N), 3040 (NH), *s. Abb. 4*

UV (MeOH): λ_{max}/nm (log ε) = 210 (4.31), 238 (4.48), 254 (4.48) 286 (4.99), 342 (4.02), 358 (4.32), 408 (3.82), 428 (3.90), *s. Abb. 6*

250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 7.33 (m, 1H, aromat., H-7), 7.58-7.76 (m, 4H, aromat.), 8.00 (s, 1H, aromat., H-11), 8.22 (dd, 1H, aromat., H-1), 8.72 (dd, 1H, aromat., H-6), 8.86 (d, 1H, aromat., H-4), 11.78 (s, 1H, NH), *s. Abb. 3*

$C_{15}H_{10}N_2O \cdot 1/2\ H_2O$ (243.3) Ber. C 74.1 H 4.56 N 11.5
Gef. C 73.0 H.4.03 N 11.5

Molmasse: 234 (ms)



13	a	b
R	Me	Et

10-METHOXY-10*H*-INDOLO-[3,2-b]CHINOLIN-5-OXID **13** a

Aus **10** nach *AAV 1* . Vergl.[5,15,16]

Gelbe Nadeln, Schmp. 184° (EtOH), Lit.[5,16] Schmp. 184°,

Ausb. 82 % d.Th.

IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1290 (N→O), 1625 (C=N)

250-MHz-^{1}H-NMR ([D$_6$]DMSO): δ /ppm = 4.24 (s, 3H, CH_3), 7.44 (mc, 1H, aromat., H-7), 7.70-7.81 (m, 4H, aromat.), 8.16 (s, 1H, aromat., H-11), 8.27 (dd, 1H, aromat., H-1), 8.73 (dd, 1H, aromat.,H-6), 8.86 (d, 1H, aromat., H-4)

$C_{16}H_{12}N_2O_2$ (264.3) Molmasse : 264 (ms)

10-ETHOXY-10*H*-INDOLO-[3,2-b]CHINOLIN-5-OXID **13** b

Aus **10** nach *AAV 1* .

Gelbe Nadeln, Schmp. 143°(EtOH), Ausb. 80 % d.Th.

IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1290 (N→O), 1600 (C=C), 1625 (C=N)

UV (MeOH): λ_{max}/nm (logε) = 206 (4.24), 238 (4.31), 250 (4.34) 288 (4.79), 324 (3.78), 340 (3.94), 358 (4.18), 418 (3.70), *s.Abb. 12*

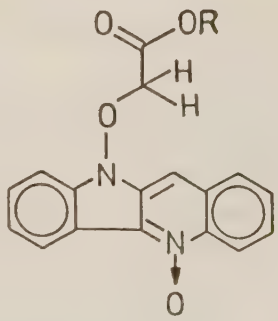
250-MHz-^{1}H-NMR ([D$_6$]DMSO): δ/ppm = 1.51 (t, 3H, $CH_2\underline{CH_3}$,J=7), 4.53 (q, 2H, $\underline{CH_2}CH_3$,J=7), 7.44 (mc, 1H, aromat.,H-7), 7.70-7.80 (m, 4H, aromat.), 8.17 (s, 1H, aromat., H-11), 8.27 (dd, 1H, aromat., H-1), 8.72 (dd, 1H, aromat., H-6), 8.86 (d, 1H, aromat., H-4)

$C_{17}H_{14}N_2O_2$ (278.3) Ber. C 73.4 H 5.07 N 10.1
Gef. C 73.1 H 4.88 N 10.1

Molmasse: 278 (ms)

10-METHOXYCARBONYLMETHYLENOXY-10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLIN-5-OXID **14** a

1 mmol **10** und 1,3 mmol α-Bromessigsäuremethylester werden in 10 ml MeOH suspendiert und mit 0.5 ml Triethylamin versetzt. Es wird 4 h bei Raumtemeratur gerührt und anschließend das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird in verd. NaOH aufgenommen und mit $CHCl_3$ extrahiert. Die organische Phase wird mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, eingeengt und der Rückstand aus MeOH umkristallisiert.



14	a	b
R	Me	Et

Gelbe Nadeln, Schmp.>330°
(MeOH), Ausb. 72 % d. Th.
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1290 (N→O), 1755 (C=O)
UV (Dioxan): λ_{max}/nm (log ε) = 206 (4.16), 250 (4.27), 295 (4.81), 360 (3.80), 410 (3.65)
250-MHz-^{1}H-NMR ([D$_6$]DMSO): δ/ppm = 3.78 (s, 3H, CH_3), 5.07 (s, 2H, CH_2), 7.49 (t, 1H, aromat., H-7), 7.76-7.88 (m, 3H, aromat.), 7.96 (t, 1H, aromat., H-9, J=7.5), 8.09 (d, 1H, aromat., H-1), 8.45 (d, 1H, aromat., H-6), 8.81 (d, 1H, aromat., H-4), 9.00 (s, 1H, aromat., H-11)

$C_{18}H_{14}N_2O_4$ (322.4) Ber. C 67.1 H 4.38 N 8.7
Gef. C 66.8 H 4.14 N 8.6

Molmasse: 322 (ms)

10-ETHOXYCARBONYLMETHYLENOXY-10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLIN 5-OXID **14** b

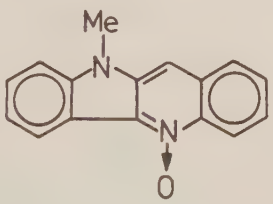
Aus **10** und 1.3 mmol α-Bromessigsäureethylester analog **14** a.
Gelbe Nadeln, Schmp. 302°-303° (EtOH), Ausb. 77 % d.Th .
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1290 (N→O), 1755 (C=O)
UV (MeOH): λ_{max} /nm (log ε) = 208 (4.15), 244 (4.40), 286 (4.38), 324 (3.63), 356 (4.08), 408 (3.66)
250-MHz-^{1}H-NMR ([D$_6$]DMSO): δ/ppm = 1.25 (t, 3H, $CH_2\underline{CH}_3$, J=7), 4.25 (q, 2H, $\underline{CH}_2CH_3$, J=7), 5.29 (s, 2H, CH_2), 7.45 (t, 1H, aromat., H-7), 7.72-7.82 (m, 3H, aromat.), 7.91 (d, 1H, aromat., H-9, J=8.1), 8.23 (d, 1H, aromat., H-1), 8.29 (s, 1H, aromat., H-11), 8.71 (d, 1H, aromat., H-6), 8.82 (d, 1H, aromat., H-4), *s. Abb.2*

$C_{19}H_{16}N_2O_4$ (336.4) Ber. C 67.9 H 4.79 N 8.3
Gef. C 67.5 H 4.64 N 8.2

Molmasse: 336 (ms)

10-METHYL-10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLIN-5-OXID **15**

Aus **12** nach *AAV 3*, aus EtOH oder Eisessig/H_2O umkristallisiert.
Gelbe Nadeln, Schmp. 223°-225° (EtOH), Ausb. 64 % d.Th.
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1290 (N→O)
UV (MeOH): λ_{max} /nm (log ε) = 210 (4.17), 240 (4.33) 258 (4.35), 290 (4.81) 324 (3.65), 342 (3.85), 358 (4.16), 416 (3.67), 438 (3.78)



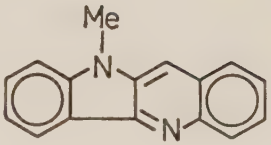
250-MHz-^{1}H-NMR ([D$_6$]DMSO): δ/ppm = 3.96 (s, 3H, CH_3), 7.37 (mc, 1H, aromat., H-7), 7.67-7.78 (m, 4H, aromat.), 8.13 (s, 1H, aromat., H-11), 8.20 (dd, 1H, aromat., H-1), 8.73 (dd, 1H, aromat., H-6), 8.89 (d, 1H, aromat., H-4)

$C_{16}H_{12}N_2O$ (248.3) Ber. C 77.4 H 4.87 N 11.3
Gef. C 77.2 H 4.61 N 11.1

Molmasse: 248 (ms)

10-METHYL-10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLIN **16**

a) Aus **2** nach *AAV 3* , b) Aus **15** nach *AAV 2*.



Blaßgelbe Kristalle, Schmp. 150°-151° (Toluol/Petrolether), Ausb. a: 45 % d.Th., b: 33 % d.Th.

IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1605 (C=C)

UV (MeOH): λ_{max} /nm (log ε) = 198 (4.11), 223 (4.38), 277 (4.64), 328 (3.76), 342 (4.06)

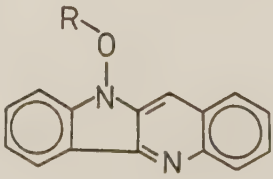
250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 3.96 (s, 3H, CH_3), 7.35 (mc, 1H, aromat., H-7), 7.57-7.73 (m, 4H, aromat.), 8.13 (d, 1H, aromat., H-1), 8.22 (d, 1H, aromat., H-6), 8.41 (d, 1H, aromat., H-4), 8.99 (s, 1H, aromat., H-11), *s. Abb. 7*

$C_{16}H_{12}N_2$ (232.3) Ber. C 79.6 H 5.43 N 11.6
Gef. C 79.6 H 5.28 N 11.5

Molmasse: 232 (ms)

10-METHOXY-10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLIN **17** a

Aus **13** a nach *AAV 2*. HCl: Lit.[16,45)]



17	a	b
R	Me	Et

Gelbe Nadeln, Schmp. 183°-184° ($EtOH/H_2O$), Ausb. 54 % d.Th.

IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1645 (C=C)

250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 4.29 (s, 3H, O-CH_3), 7.51 (mc, 1H, aromat., H-7), 7.77-7.97 (m, 4H, aromat.), 8.35 (d, 1H, aromat.,

H-1), 8.47 (d, 1H, aromat., H-6), 8.73 (d, 1H, aromat., H-4), 9.00 (s, 1H, aromat., H-11)

$C_{16}H_{12}N_2O$ (248.3) Molmasse: 248 (ms)

10-ETHOXY-10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLIN **17b**

Aus **13b** nach *AAV 2.*

Gelbe Kristalle, Schmp. 280°-281° (EtOH/H_2O), Ausb. 61 % d.Th.

IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1665 (C=C)

UV (MeOH): λ_{max}/nm (log ε) = 204 (4.31), 232 (4.47), 274 (4.63), 344 (4.15), 366 (3.94), 392 (3.93), *s.Abb. 12*

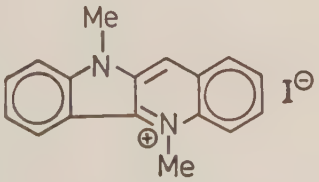
250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 1.53 (t, 3H, $CH_2\underline{CH}_3$, J=7), 4.58 (q, 2H, $\underline{CH}_2CH_3$, J=7), 7.51 (mc, 1H, aromat., H-7), 7.81-7.96 (m, 4H, aromat.), 8.38 (d, 1H, aromat., H-1), 8.51 (d, 1H, aromat., H-6), 8.78 (d, 1H, aromat., H-4)

$C_{17}H_{14}N_2O \cdot 3/4\ H_2O$ (275.8) Ber. C 74.0 H 5.39 N 10.2
Gef. C 74.1 H 5.27 N 10.1

Molmasse: 262 (ms)

5,10-DIMETHYL-10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLINIUM IODID **18**

Wird bei der Darstellung der Verbindungen **15** und **16** vor dem Abdestillieren des Lösungsmittels der orangefarbene Niederschlag abgesaugt und aus H_2O umkristallisiert, so erhält man **18**.



Orangefarbene Nadeln, Schmp. 287°-288° (H_2O), Lit.[3] Schmp. 285°-287°, Ausb. 6 % d.Th.

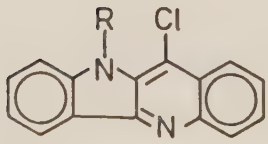
IR(KBr): ν/cm^{-1} = 1600 (C=C), 1630 (C=N)

UV (MeOH): λ_{max} /nm (log ε) = 197 (4.24), 219 (4.48), 241 (s, 4.03), 273 (4.50), 283 (4.60), 368 (4.52)

250-MHz- ^{1}H-NMR ([D$_6$]DMSO): δ/ppm = 4.18 (s, 3H, Indol-CH$_3$), 5.07 (s, 3H, Chinolin-CH$_3$), 7.59 (m, 1H, aromat., H-7), 7.97-8.04 (m, 4H, aromat.), 8.21 (t, 1H, aromat., H-2 , J=8.4), 8.54 (d, 1H, aromat., H-1), 8.81 (d, 1H, aromat., H-6), 8.87 (d,1H, aromat.,H-4), 9.57 (s, 1H, aromat., H-11), *s. Abb. 8*

$C_{17}H_{15}IN_2$ (374.2) Ber. C 54.6 H 4.04 N 7.5
Gef. C 54.4 H 3.93 N 7.5

Molmasse: 247 (ms)



19	a	b	c	d
R	H	Me	OMe	OEt

11-CHLOR-10*H*-INDOLO[3,2-b] CHINOLIN **19** a

a) Aus **12** nach *AAV 4* oder b) aus **9** a mit $PCl_5/POCl_3$ nach Lit.[26]

Blaßgelbe Kristalle, Schmp. 225°-227° (EtOH/H_2O), Lit.[26] Schmp. 225°-228°, Ausb. a: 60 % d.Th. und b: 67 % d.Th.

IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1610 (C=C), 1640 (C=N), 3060 (NH)

250-MHz- ^{1}H-NMR ([D$_6$]DMSO): δ/ppm 7.39 (m, 1H, aromat., H-7), 7.51-7.70 (m, 2H, aromat.), 7.75-7.81 (m, 2H, aromat.), 8.28-8.33 (m, 2H, aromat.), 8.38 (d, 1H, aromat., H-4), 11.86 (s, 1H, NH)

$C_{15}H_9ClN_2$ (252.7) Molmasse 252 (ms)

11-CHLOR-10-METHYL-10*H*-INDOLO [3,2-b]CHINOLIN **19** b

a) Aus **15** nach *AAV 4* oder b) aus **9**b analog **19**b Lit.[26]

Gelbe Nadeln, Schmp. 162°-163° (EtOH/H_2O), Lit.[26] Schmp.

162°-163°, Ausb. a: 56 % d.Th.und b: 58 % d.Th.
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1630 (C=C)
250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 4.23 (s, 3H, CH_3), 7.39 (m, 1H, aromat., H-7), 7.70-7.81 (m, 4H, aromat.), 8.24 (m, 1H, aromat.), 8.31-8.38 (m, 2H, aromat.)
$C_{16}H_{11}ClN_2$ (266.7) Molmasse: 266 (ms)

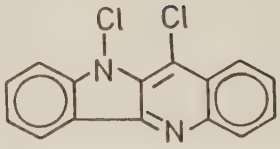
11-CHLOR-10-METHOXY-10*H*-INDOLO[3,2-b] CHINOLIN **19** c

Aus **13** a nach *AAV 4*.
Blaßgelbe Nadeln, Schmp. 125° (MeOH), Ausb. 62 % d.Th.
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1600 (C=C), 1625 (C=N), *s.Abb. 10*
UV (MeOH): λ_{max}/nm (log ε) = 234 (4.41), 276 (4.65), 340 (4.06), 380 (s, 3.36)
250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 4.23 (s, 2H, CH_3), 7.48 (m, 1H, aromat.), 7.78-7.89 (m, 4H, aromat.), 8.29 (m, 1H, aromat.), 8.34-8.42 (m, 2H, aromat.)
$C_{16}H_{11}ClN_2O$ (282.7) Ber. C 68.0 H 3.92 N 9.9
Gef. C 68.0 H 3.68 N 10.0
Molmasse: 282 (ms)

11-CHLOR-10-ETHOXY-10*H*-INDOLO[3,2-b] CHINOLIN **19** d

Aus **13** b nach *AAV 4*.
Blaßgelbe Nadeln, Schmp. 117° (MeOH), Ausb. 66 % d.Th.
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1600 (C=C), 1625 (C=N)
UV (MeOH): λ_{max}/nm (log ε) = 212 (4.27), 236 (4.48), 278 (4.67), 344 (4.20), 398 (3.61)
250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 1.49 (t, 3H, $CH_2\underline{CH_3}$, J=7), 4.50 (q, 2H, $\underline{CH_2}CH_3$, J=7), 7.47 (m, 1H, aromat.), 7.77-7.88 (m, 4H, aromat.), 8.28 (m, 1H, aromat.), 8.35-8.42 (m, 2H, aromat.)
$C_{17}H_{13}ClN_2O$ (296.8) Ber. C 68.8 H 4.42 N 9.4
Gef. C 68.8 H 4.07 N 9.4
Molmasse: 296 (ms)

10,11-DICHLOR-10*H*-INDOLO [3,2-b] CHINOLIN **21**



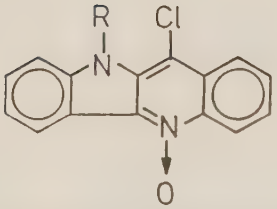
Aus **10** nach *AAV 4* , der Niederschlag wird in $CHCl_3$ augenommen und mit verd. NaOH ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert und der Rückstand aus MeOH umkristallisiert.

Blaßgelbe Kristalle, Schmp. 112°-114°(MeOH), Ausb. 32 % d.Th.*

IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1610 (C=C), 1630 (C=N)

250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ /ppm = 7.36 (m, 1H, aromat., H-7), 7.66-7.84 (m, 4H, aromat.), 8.26-8.36 (m, 3H, aromat.)

$C_{15}H_8Cl_2N_2$ (287.2) Molmasse: 286 (ms)



22	a	b	c	d
R	H	Me	OMe	OEt

11-CHLOR-10*H*-INDOLO [3,2-b] CHINOLIN-5-OXID **22** a

Aus **19** a nach *AAV 5a*.

Gelbe Mikrokristalle, Schmp. 302°-304° ($EtOH/H_2O$), Ausb. 36 % d.Th.

IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1300 (N→O), 1610 (C=C), 1635 (C=N)

UV (Dioxan): λ_{max} /nm (log ε) = 209 (4.37), 236 (4.36), 295 (4.86), 360 (3.77), 410 (3.78), 440 (3.84)

250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ /ppm = 7.38 (t, 1H, aromat., H-7), 7.62 (d, 1H, aromat., J=8.2), 7.69 (t, 1H, aromat., J=7.2 u. J=6.7), 7.74-7.90 (m, 2H, aromat.), 8.33 (dd, 1H, aromat.), 8.78-8.85 (m, 2H, aromat.), 12.14 (s, 1H, NH)

*Rohausbeute

$C_{15}H_9ClN_2O$ (268.7) Ber. C 67.1 H 3.38 N 10.5
Gef. C 66.6 H 3.03 N 10.2

Molmasse : 268 (ms)

11-CHLOR-10-METHYL-10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLIN-5-OXID **22** b

Aus **19** b nach *AAV 5a*.
Gelbe Nadeln, Schmp. 238°-239° (EtOH/H_2O), Ausb. 30 % d.Th.
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1300 (N→O), 1590 (C=C), 1620 (C=N), *s.Abb.9*
UV (Dioxan): λ_{max}/nm (log ε) = 212 (4.31), 238 (4.28), 266 (4.32), 300 (4.90), 335 (3.68), 350 (3.70), 370 (3,74), 440 (3.91)
250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 4.24 (s, 3H, CH_3), 7.41 (m, 1H, aromat., H-7), 7.73-7.77 (m, 2H, aromat.) 7.79-7.90 (m, 2H, aromat.) 8.39 (m, 1H, aromat., H-1), 8.77 (m, 1H, aromat., H-6), 8.93 (d, 1H, aromat., H-4)
$C_{16}H_{11}ClN_2O$ (282.7) Ber. C 68.0 H 3.92 N 9.9
Gef. C 67.3 H 3.62 N 9.8

Molmasse: 282 (ms)

11-CHLOR-10-METHOXY-10*H*-INDOLO[3,2-b] CHINOLIN-5-OXID **22**c

Aus **19** c nach *AAV 5a*.
Gelbe Kristalle, Schmp. 282° (EtOH/H_2O), Ausb. 38 % d.Th.
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1290 (N→O), 1600 (C=C), 1625 (C=N)
UV (MeOH): λ_{max} /nm (log ε) = 242 (4.39), 290 (4.90), 325 (3.70), 360 (4.01), 420 (3.75)
250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ /ppm = 4.24 (s, 3H, CH_3), 7.50 (m, 1H, aromat., H-7), 7.76-7.96 (m, 4H, aromat.) 8.44 (m, 1H, aromat.H-1), 8.79 (m, 1H, aromat., H-6), 8,87 (d, 1H, aromat., H-4)

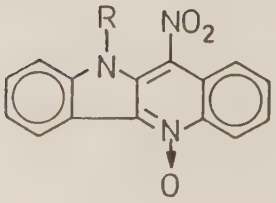
$C_{16}H_{11}ClN_2O_2$ (298,7) Ber. C 64.3 H 3.71 N 9.4
Gef. C 63.9 H 3.43 N 9.4

Molmasse: 298 (ms)

11-CHLOR-10-ETHOXY-10*H*-INDOLO[3,2-b] CHINOLIN-5-OXID **22** d

Aus **19** d nach *AAV 5a.*
Gelbe Kristalle, Schmp. 312°-313° (EtOH/H_2O), Ausb. 52 % d.Th.
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1290 (N→O), 1600 (C=C), 1625 (C=N)
UV (MeOH): λ_{max} /nm (log ε) = 240 (4.37), 290 (4.83), 325 (3.80), 360 (3.95), 420 (3.65)
250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 1.48 (t, 3H, $CH_2\underline{CH}_3$, J=7), 4.48 (q, 2H, $\underline{CH}_2CH_3$, J=7), 7.49 (t, 1H, aromat., H-7), 7.70-7.83 (m, 2H, aromat.), 7.85-7.92 (m, 2H, aromat.), 8.34 (m, 1H, aromat.,H-1), 8.78 (m, 1H, aromat., H-6), 8.83 (d, 1H, aromat., H-4)
$C_{17}H_{13}ClN_2O_2$ (312.8) Ber. C 65.3 H 4.19 N 9.0
Gef. C 65.5 H 3.88 N 9.0

Molmasse 312 (ms)



24	a	b	c	d
R	H	Me	OMe	OEt

11- NITRO-10*H*-INDOLO[3,2-b] CHINOLIN-5-OXID **24** a

Aus **12** nach *AAV 6.*

Rote Nadeln, Schmp. 322°-324° (Eisessig/H_2O), Ausb. 86 % d.Th.
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1290 (N→O), 1350, 1520 (NO_2), 3320 (NH)
UV (Dioxan): λ_{max}/nm (log ε) = 214 (4.43), 232 (4.31), 273 (4.57), 295 (4.42), 410 (3.99), 490 (4.06), *s.Abb.30*
250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 7.44 (m, 1H, aromat., H-7), 7.70-7.89 (m, 3H, aromat.), 8.00 (m, 1H, aromat.), 8.73 (d, 1H, aromat., H-1), 8.80 (d, 1H, aromat., H-6), 9.25 (d, 1H, aromat., H-4), 12.56 (s, 1H, NH)
$C_{15}H_9N_3O_3 \cdot 1/2\ H_2O$ (288.3) Ber. C 62.5 H 3.49 N 14.6
Gef. C 62.7 H 2.92 N 14.4
Molmasse: 279 (ms)

10-METHYL-11-NITRO-10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLIN-5-OXID **24** b

Aus **15** nach *AAV 6.*
Orangerote Nadeln, Schmp. 253°-256° (Eisessig/H_2O), Ausb. 50 % d.Th.
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1295 (N→O), 1340, 1520 (NO_2)
UV (Dioxan): λ_{max}/nm (log ε) = 206 (4.26), 238 (4.25), 290 (4.58), 350 (3.85), 460 (3.63)
250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 3.75 (s, 3H, CH_3), 7.45 (m, 1H, aromat., H-7), 7.79-7.93 (m, 4H, aromat.), 8.15 (d, 1H, aromat., H-1), 8.77 (d, 1H, aromat., H-6), 8.84 (d, 1H, aromat., H-4)
$C_{16}H_{11}N_3O_3$ (293.3) Ber. C 65.5 H 3.78 N 14.3
Gef. C 65.0 H 3.37 N 14.3
Molmasse: 293 (ms)

10-METHOXY-11-NITRO-10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLIN-5-OXID **24** c

Aus **13**a nach *AAV 6.*
Orangerote Nadeln, Schmp. 178°-180° (EtOH), Ausb. 68 % d.Th.
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1280 (N→O), 1380, 1540 (NO_2)

UV (Dioxan): λ_{max} /nm (log ε) = 208 (4.30), 238 (4.38), 290 (4.70), 360 (3.86), 440 (3.73)

250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ /ppm = 4.17 (s, 3H, CH_3), 7.52 (m, 1H, aromat., H-7), 7.81-7.86 (m, 2H, aromat.), 7.89-7.96 (m, 2H, aromat.), 8.10 (m, 1H, aromat., H-1), 8.74 (m, 1H, aromat., H-6), 8.80 (m, 1H, aromat., H-4)

$C_{16}H_{11}N_3O_4$ (309.3) Ber. C 62.1 H 3.86 N 13.6
Gef. C 62.3 H 3.30 N 13.6

Molmasse: 309 (ms)

10-ETHOXY-11-NITRO-10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLIN-5-OXID **24**d

Aus **13**b nach *AAV 6*.

Orangerote Nadeln, Schmp. 170°-171° (EtOH), Ausb. 86 % d.Th.

IR (KBr): ν /cm^{-1} = 1280 (N→O), 1380,1560 (NO_2)

UV (Dioxan): λ_{max} /nm (log ε) = 212(4.33), 238 (4.39), 290 (4.74), 360 (3.89), 440 (3.75), *s. Abb. 12*

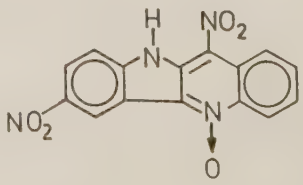
250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ /ppm = 1.36 (t, 3H, $CH_2\underline{CH}_3$, J=7), 4.40 (q, 2H, $\underline{CH}_2CH_3$, J= 7), 7.50 (mc, 1H, aromat.), 7.78 (m, 1H, aromat.), 7.87 (m, 1H, aromat.), 7.90-7.95 (m, 2H, aromat.), 8.01 (m, 1H, aromat., H-1), 8.73-8.81 (m, 2H, aromat., H-6 und H-4), *s. Abb.11*

$C_{17}H_{13}N_3O_4$ (323.3) Ber. C 63.2 H 4.06 N 13.0
Gef. C 63.0 H 3.81 N 13.1

Molmasse: 323 (ms)

7,11-DINITRO-10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLIN-5-OXID **26**

Aus **10** nach *AAV 6* , in 70 ml Eisessig suspendiert, bei 40° , nach 15 Min. wird die Reaktion abgebrochen und von ungelöstem Edukt abfiltriert. Der Ansatz wird eingeengt und der



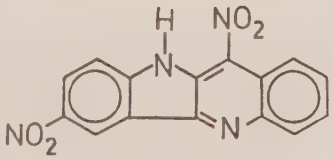
Rückstand mit 10proz. NaOH gewaschen.
Rote Nädelchen, Schmp.> 330° (Eisessig), Ausb. 10 % d.Th., = 71% d. umgesetzten Menge
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1290 (N→O), 1300, 1330, 1515 (verbreitert, NO_2), 3340(NH)
UV (MeOH): λ_{max}/nm (log ε) = 200 (4.08), 261 (4.31), 340 (4.01), 395 (4.00), 471 (3.61)
250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 7.91-7.98 (m, 2H, aromat., H-2 +H-3, J=8.2, J=8.3), 8.61 (dd, 1H,aromat., H-1) $J_{8/9}$ = 8), 8.61 (d, 1H, aromat., H-1), 8.83 (d, 1H, aromat., H-4), 9.23 (dd, 1H, aromat., H-8, $J_{8/9}$ = 8), 9.47 (d~s, 1H, aromat, H-6, $J_{6/8}$ = 3.2), 13.06 (s, 1H, NH), *s. Abb. 13*

$C_{15}H_8N_4O_5$ (324.3) Ber. C 55.6 H 2.49 N 17.3
Gef. C 55.7 H 2.45 N 16.9

Molmasse: 324 (ms)

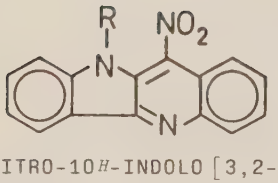
7,11-DINITRO-10 *H*-INDOLO [3,2-b] CHINOLIN **27**

1 mmol **2** werden mit 5 ml konz. HNO_3 unter Rückfluß erhitzt, bis sich das suspendierte Edukt völlig gelöst hat. Beim Abkühlen scheiden sich rote Kristalle ab.



Rote Kristalle, Schmp.> 330° (EtOH)
Lit.[36] Schmp.> 300°, Ausb. 42 % d. Th.
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1300, 1340, 1530, 1560 (NO_2), 3360 (NH)
UV (MeOH): λ_{max}/nm (log ε) = 201 (4.22), 248 (4.43), 330 (4.06), 433 (3.49)
250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 7.84-7.99 (m, 3H, aromat.), 8.43 (dd, 1H, aromat., H-1), 8.61 (dd, 1H, aromat., H-4), 8.98 (d, H, aromat., H-8, $J_{8/9}$ = 8.5), 9.11 (d~s, 1H, aromat., H-6), 12.89 (s, 1H, NH)

$C_{15}H_8N_4O_4$ (308.3) Molmasse: 308 (ms)



28	a	b	c	d
R	H	Me	OMe	OEt

11-NITRO-10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLIN **28** a

Aus **24** a nach *AAV 7a*, in 200 ml $CHCl_3$
Rote Kristalle, Schmp. 282°-284° (EtOH), Lit.[35] Schmp. 282°,
Ausb. 56 % d.Th.
IR (KBr): ν /cm^{-1} = 1320, 1520 (NO_2), 3300 (NH)
UV (MeOH): λ_{max} /nm (log ε) = 218 (4.42), 266 (4.57), 380 (4.00), 460 (3.86)
250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ /ppm = 7.46 (mc, 1H, aromat., H-7), 7.72-7.94 (m, 4H, aromat.), 8.38-8.42 (m, 2H, aromat.), 9.03 (d, 1H, aromat.,), 12,37 (s,1H, NH)
$C_{15}H_9N_3O_2$ (263.3) Ber. C 68.4 H 3.45 N 16.0
Gef. C 68.2 H 3.08 N 15.8
Molmasse 263 (ms)

10-METHYL-11-NITRO-10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLIN **28** b

Aus **24** b nach *AAV 7a*.
Orangefarbene Nädelchen, Schmp. 215°-217° (EtOH/H_2O),
Ausb. 45 % d. Th.
IR (KBr): ν /cm^{-1} = 1330, 1510 (NO_2)
UV (MeOH): λ_{max} /nm (log ε) = 200 (4.33), 219 (4.43), 272 (4.66), 344 (4.03), 409 (3.51)
250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ /ppm = 3.80 (s, 3H, CH_3), 7.50 (m, 1H, aromat., H-7), 7.82-7.90 (m, 4H, aromat.) 7.97 (m, 1H aromat.), 8.41 (m, 1H, aromat.), 8.46 (d, 1H, aromat.)

$C_{16}H_{11}N_3O_2 \cdot H_2O$ (295.3) Ber. C 65.1 H 4.40 N 14.2
Gef. C 65.2 H 4.34 N 14.3

Molmasse 277 (ms)

10-METHOXY-11-NITRO-10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLIN **28** c

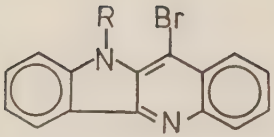
Aus **24** c nach *AAV 7a.*
Orangefarbene Nädelchen, Schmp. 140°-142° ($EtOH/H_2O$),
Ausb. 64 % d.Th.
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1360, 1530 (NO_2)
UV (MeOH): λ_{max}/nm (log ε) = 198 (4.28), 228 (4.42), 264 (4.63), 338 (3.87)
250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/pmm = 4.17 (s, 3H, CH_3), 7.54 (m, 1H, aromat. H-7), 7.84-8.01 (m, 5H, aromat.), 8.36-8.44 (m, 2H, aromat.)
$C_{16}H_{11}N_3O_3$ (293,3) Ber. C 65.5 H 3.78 N 14.3
Gef. C 65.6 H 3.81 N 14.0

Molmasse: 293 (ms)

10-ETHOXY-11-NITRO-10*H*-INDOLO[3,2-b] CHINOLIN **28** d

Aus **24** d nach *AAV 7a.*
Orangefarbene Nädelchen, Schmp. 118°-120° ($EtOH/H_2O$),
Ausb. 39 % d.Th.
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1335, 1530 (NO_2)
UV (MeOH): λ_{max}/nm (log ε) = 198 (4.26), 227 (4.38), 265 (4.58), 340 (3.82)
250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 1.37 (t, 3H, $CH_2\underline{CH}_3$, J=7), 4.42 (q, 2H, $\underline{CH}_2CH_3$, J=7), 7.53 (m, 1H, aromat., H-7), 7.83-7.98 (m, 5H, aromat.), 8.37-8.45 (m,2H, aromat.)*s, Abb. 14*
$C_{17}H_{13}N_3O_3$ (307.3) Ber. C 66.4 H 4.26 N 13.7
Gef. C 66.0 H 4.36 N 13.4

Molmasse: 307 (ms)



29	a	b	c	d
R	H	Me	OMe	OEt

11-BROM-10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLIN **29a**

Aus **12** nach *AAV 4* , statt $POCl_3$ wird PBr_3 verwandt.
Gelbliche Kristalle, Schmp. 115°-116°(Zers.)(EtOH), Ausb. 30 % d.Th.
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1615 (C=C), 3060 (NH),
UV (MeOH): λ_{max}/nm (log ε) = 199 (4.27), 270 (4.69), 340 (4.02)
250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 7.41 (mc, 1H, aromat., H-7), 7.68-7.88 (m, 4H, aromat), 8.29-8.37 (m, 2H, aromat.), 8.45 (d, 1H, aromat.), 11.90 (s, 1H,NH)

$C_{15}H_9BrN_2$ (297.1) Ber. C 60.6 H 3.05 N 9.4
Gef. C 60.4 H 2.99 N 9.5

Molmasse: 296 298 (ms)

11-BROM-10-METHYL-10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLIN **29b**

Aus **24** b nach *AAV 8*.
Gelbliche Kristalle, Schmp. 176°-178°(Zers.)(EtOH), Ausb. 58 % d.Th.
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1590 (C=C)
UV (MeOH): λ_{max}/nm (log ε) = 221 (4.38), 278 (4.72), 330 (3.74), 344 (3.93)
250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 4.30 (s, 3H, CH_3), 7.42 (m, 1H, aromat., H-7), 7.78-7.84 (m, 4H, aromat.), 8.26 (d, 1H, aromat.), 8.33-8.45 (m, 2H, aromat.)

$C_{16}H_{11}BrN_2$ (311.2) Ber. C 61.8 H 3.56 N 9.0
Gef. C 61.6 H 3.50 N 9.3

Molmasse: 310 312 (ms)

11-BROM-10-METHOXY-10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLIN **29** c

Aus **24** c nach *AAV 8*.
Gelbliche Kristalle, Schmp. 141°-143°(Zers.)(EtOH), Ausb. 58 % d.Th.
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1610 (C=C)
UV(MeOH): λ_{max}/nm (logε) = 199 (4.20), 229 (4.36), 274 (4.65), 341 (3.92)
250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 4.21 (s, 3H, CH_3), 7.48 (m, 1H, aromat.), 7.78-7.87 (m, 4H, aromat.), 8.26 (d, 1H, aromat.), 8.36-8.41 (m, 2H, aromat.)
$C_{16}H_{11}BrN_2O$ · 1/2 EtOH (350.2) Ber. C 58.3 H 4.03 N 8.0
Gef. C 58.4 H 3.87 N 8.1

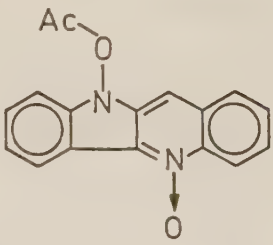
Molmasse : 326 328 (ms)

11-BROM-10-ETHOXY-10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLIN **29** d

Aus **24** d nach *AAV 8*.
Gelbliche Kristalle, Schmp. 108°-110°(Zers.)(EtOH), Ausb. 75 % d.Th.
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1610 (C=C)
UV (MeOH): λ_{max}/nm (logε) = 199 (4.18), 227 (4.32), 274 (4.62), 340 (3.82)
250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 1.50 (t, 3H, $CH_2\underline{CH_3}$, J=7), 4.48 (q, 2H, $\underline{CH_2}CH_3$, J=7), 7.47 (m, 1H, aromat., H-7), 7.78-7.84 (m, 4H, aromat.), 8.26 (m, 1H, aromat.), 8.36-8.41 (m, 2H, aromat.)
$C_{17}H_{13}BrN_2O$ · 1/2 EtOH (364.3) Ber. C 59.4 H 4.43 N 7.7
Gef. C 59.5 H 4.35 N 7.8

Molmasse: 340 342 (ms)

10-ACETOXY-10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLIN-5-OXID **30**

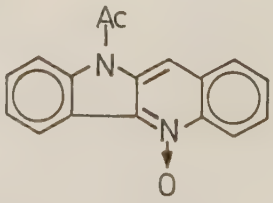


Aus **10** nach *AAV 9*.
Gelbe Mikrokristalle, Schmp. ab 117° (Zers.) (Ethylacetat)
Ausb. 42 % d.Th.
IR (KBr): ν /cm^{-1} = 1280 (N→O), 1785 (C=O)
UV (MeOH): λ_{max}/nm (log ε) = 242 (4.40), 285 (4.78), 350 (3.94), 400 (3.67)
250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 2.58 (s, 3H, $COCH_3$), 7.49 (dt, 1H, aromat., H-7), 7.67 (m, 1H, aromat.), 7.73-7.85 (m, 3H, aromat.), 8.15 (s, 1H, aromat., H-11), 8.19 (m, 1H, aromat., H-1), 8.73 (dd, 1H, aromat., H-6), 8.85 (d, 1H, aromat., H-4)
250-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 2.52 (s, 3H, $COCH_3$), 7.30-7.87 (m, 5H, aromat.), 7.93 (dd, 1H, aromat., H-1), 8.87 (dd, 1H, aromat., H-6), 8.98 (dd, 1H, aromat., H-4), *s. Abb. 16*

$C_{17}H_{12}N_2O_3$ (292.3) Ber. C 69.9 H 4.14 N 9.6
Gef. C 69.6 H 4.42 N 9.3

Molmasse: 292 (ms)

10-ACETYL-10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLIN-5-OXID **31**



Aus **12** nach *AAV 9*.
Gelblich-weiße Nädelchen, Schmp. 226°-228° (absol.EtOH), Ausb. 60 % d.Th.
IR(KBr): ν /cm^{-1} = 1290 (N→O), 1690 (C=O)
UV (Dioxan): λ_{max} /nm (log ε) = 208 (4.15), 239 (4.25), 257 (4.25), 295 (4.23), 380 (3.11), 400 (3.28)

250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 2.96 (s, 3H, $COCH_3$), 7.56 (t, 1H, aromat., H-7), 7.72-7.85 (m, 3H, aromat.), 8.29-8.34 (m, 2H, aromat.), 8.68 (dd, 1H, aromat.), 8.71 (s, 1H, aromat., H-11), 9.05 (dd, 1H, aromat.)

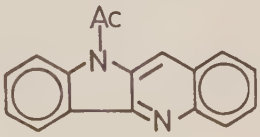
250-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 2.96 (s, 3H, $COCH_3$), 7.54 (m, 1H, aromat., H-7), 7.65-7.73 (m, 2H, aromat.), 7.80 (dt, 1H, aromat.), 8.01-8.05 (d, 2H, aromat.), 8.73 (s, 1H, aromat, H-11), 8.89 (d, 1H, aromat.), 9.25 (dd, 1H, aromat.), *s. Abb. 17*

$C_{17}H_{12}N_2O_2$	(276.3)	Ber.	C 73.9	H 4.37 N 10.2
		Gef.	C 73.6	H 4.02 N 10.1

Molmasse : 276 (ms)

10-ACETYL-10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLIN **32**

1mmol **2** wird in 4 ml Acetanhydrid auf dem Wasserbad erhitzt, bis sich das suspendierte Edukt völlig gelöst hat. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz auf Eis/Wasser gegeben und der Niederschlag aus absol. EtOH umkristallisiert.



Gelblichweiße Nadeln, Schmp. 182°-183° (absol.EtOH), Lit.[5,15] Schmp. 177°-178°, Ausb. 59 % d. Th.

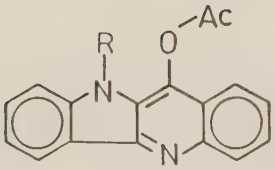
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1695 (C=O)

UV (Dioxan): λ_{max}/nm (log ε)= 204 (4.05), 216 (4.14), 248 (4.38), 270 (4.45), 330 (3.96), 360 (3.66)

250-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 2.94 (s, 3H, $COCH_3$), 7.48-7.79 (m, 4H, aromat.), 8.00 (d, 1H, aromat.), 8.13 (d, 1H, aromat.), 8.27 (d, 1H, aromat.), 8.51 (dd, 1H, aromat.) 8.99 (s, 1H aromat., H-11), *s. Abb.18*

$C_{17}H_{12}N_2O$	(260.3)	Ber.	C 78.4	H 4.65 N 10.8
		Gef.	C 77.8	H 4.39 N 10.7

Molmasse: 260 (ms)



33	a	b	c	d	e
R	H	Me	OMe	OEt	OCH_2COOMe

11-ACETOXY-10*H*-INDOLO [3,2-b] CHINOLIN **33** a

Aus **12** nach *AAV 10*, Reaktionszeit: 24-36 h.
Gelbe Kristalle, Schmp. > 330° (Ethylacetat), Lit.[5,15] Schmp.>300°, Ausb. 34 % d.Th.
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1775 (C=O), 3060 (NH)
UV (MeOH): λ_{max}/nm (log ε) = 232 (4.29), 270 (4.53), 308 (4.19), 322 (4.06), 340 (3.45), 376 (3.84), 394 (3.92)
250-Mhz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 2.63 (s, 3H, $COCH_3$), 7.36 (m, 1H, aromat., H-7), 7.63-7.76 (m, 4H, aromat.) 8.19 (d, 1H, aromat., H-1), 8.31 (d, 1H, aromat., H-6), 8.40 (d, 1H, aromat., H-4)
$C_{17}H_{12}N_2O_2$ (276.3) Molmasse: 276 (ms)

11-ACETOXY-10-METHYL-10*H*-INDOLO [3,2-b] CHINOLIN **33** b

Aus **15** nach *AAV 10*.
Gelbe Kristalle, Schmp. 159°-160°(EtOH), Ausb. 39 % d.Th.
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1765 (C=O)
UV (MeOH): λ_{max} /nm (log ε) = 220 (4.38), 276 (4.70), 325 (3.75), 341 (4.01), 400 (3.37)
250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ /ppm = 2.71 (s, 3H, $COCH_3$), 4.01 (s, 3H, N-CH_3), 7.39 (m, 1H, aromat., H-7), 7.63-7.76 (m, 4H, aromat.), 8.09 (d, 1H, aromat., H-1), 8.27 (d, 1H, aromat., H-6), 8.40 (d, 1H, aromat., H-4), *s. Abb. 19*

$C_{18}H_{14}N_2O_2$ (290.3) Ber. C 74.5 H 4.89 N 9.6
Gef. C 74.3 H 4.80 N 9.6

Molmasse : 290 (ms)

11-ACETOXY-10-METHOXY-10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLIN **33** c

Aus **13**a nach *AAV 10*.
Gelbe Nadeln, Schmp. 147°-148° (EtOH), Lit.[5,15] Schmp.148°,
Ausb. 74 % d.Th.
IR (KBr): ν /cm^{-1} = 1765 (C=O)
UV (MeOH): λ_{max} /nm (log ε) 199 (4.29), 233 (4.46), 266 (4.67), 325 (3.99), 339 (4.12), 377 (3.55)
250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 2.65 (s, 3H, $COCH_3$), 4.16 (s, 3H, O-CH_3), 7.46 (dt, 1H, aromat., H-7), 7.68-7.85 (m, 4H, aromat.), 8.19 (d, 1H, aromat., H-1), 8.27 (d, 1H, aromat., H-6), 8.38 (d, 1H, aromat., H-4)

$C_{18}H_{14}N_2O_3$ (306.3) Ber. C 70.1 H 4.61 N 9.2
Gef. C 69.9 H 4.50 N 9.1

Molmasse: 306 (ms)

11-ACETOXY-10-ETHOXY-10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLIN **33** d

Aus **13**b nach *AAV 10*.
Gelbe Nadeln, Schmp. 157° (EtOH), Ausb. 80 % d.Th.
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1770 (C=O)
UV (MeOH): λ_{max}/nm (log ε) = 210 (4.21), 236 (4.45), 270 (4.64), 340 (4.16), 384 (3.57)
250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 1.45 (t, 3H, $CH_2\underline{CH_3}$, J=7) , 2.65 (s, 3H, $COCH_3$), 4.38 (q, 2H, $\underline{CH_2}CH_3$, J=7), 7.45 (dt, 1H, aromat., H-7), 7.67-7.84 (m, 4H, aromat.) 8.18 (dd, 1H, aromat., H-1), 8.27 (d, 1H, aromat., H-6), 8.39 (d, 1H, aromat., H-4)

$C_{19}H_{16}N_2O_3$ (320.4) Ber. C 71.2 H 5.03 N 8.7
Gef. C 71.1 H 4.84 N 8.7

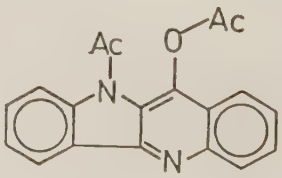
Molmasse: 320 (ms)

11-ACETOXY-10-METHOXYCARBONYLMETHYLENOXY-10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLIN **33** e

Aus **14** a nach *AAV 10*.
Gelbe Nadeln, Schmp.> 330° (Ethylacetat), Ausb. 88 % d.Th.
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1755 (C=O), 1765 (C=O)
UV (MeOH): λ_{max}/nm ($\log\varepsilon$) = 218 (4.38), 302 (4.52), 384 (3.71)
250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 2.62 (s, 3H, $COCH_3$), 3.79 (s, 3H, O-CH_3), 5.12 (s, 2H, CH_2), 7.47 (t, 1H, aromat.), 7.68-7.85)(m, 3H, aromat.), 7.93 (d, 1H, aromat.), 8.15 (d, 1H, aromat.,H-1), 8.27 (d, 1H, aromat., H-6), 8.35 (d, 1H, aromat., H-4)
$C_{20}H_{16}N_2O_4$ (348.4) Ber. C 69.0 H 4.63 N 8.0
Gef. C 68.7 H 4.43 N 7.8

Molmasse: 348 (ms)

11-ACETOXY-10-ACETYL-10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLIN **34**



1 mmol **12** wird in 4 ml Acetanhydrid 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 0,1 mmol Dimethylaminopyridin (DMAP), 1,2 mmol Triethylamin und 10 ml Methylenchlorid hinzugefügt und 24-36 h weitergerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand über eine Säule

von 18cm Länge, einem Durchmesser von 18mm, beschickt mit neutralem Al_2O_3, gegeben, das Elutionsmittel besteht aus einem Gemisch von $CHCl_3$/Aceton 9+1 (V+V). Als Substanz 1 erhält man die Verbindung **34**, als Substanz 2 **33**a und als Substanz 3 das Chinolon **9**a.

Gelbliche Kristalle, Schmp. 155°, Ausb. 9 % d.Th.

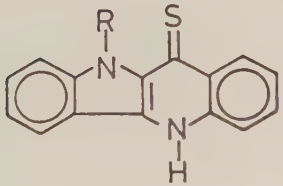
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1700 (C=O, N-Acetyl-), 1765 (C=O, Acetoxy-), *s. Abb. 21*

UV (Dioxan): λ_{max}/nm ($\log\epsilon$) = 216 (4.31), 251 (4.48), 270 (4.52), 330 (4.02)

250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 2.56 (s, 3H, O-$COCH_3$), 2.84 (s, 3H, N-$COCH_3$), 7.59 (dt, 1H, aromat., H-7), 7.69-7.91 (m, 3H, aromat.), 8.15 (dd, 1H, aromat.) 8.25-8.30 (m,2H, aromat.), 8.41 (dd, 1H, aromat.)

$C_{19}H_{14}N_2O_3$ (318.3) Ber. C 71.7 H 4.43 N 8.8
Gef. C 70.7 H 4.19 N 8.6

Molmasse: 318 (ms)



35	a	b
R	H	Me

5,11-DIHYDRO-10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLIN-11-THION **35**a

Aus **9**a nach a) *AAV 11a* oder b) *AAV 11b* (100 ml Pyridin)

Rote Kristalle, Schmp. 269°-271° (1.Toluol, 2.EtOH), Ausb. a: 5 % und b: 32 % d.Th.

IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1040 (C=S), 1660 (C=C)

UV (Dioxan): λ_{max}/nm ($\log\epsilon$) = 214 (4.26), 246 (4.29), 286 (4.03), 310 (4.03), 340 (3.82), 460 (4.20)

250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 7.27 (t, 1H, aromat.) 7.49 (t, 1H, aromat.), 7.60 (t, 1H, aromat.), 7.68 (d, 1H, aromat.) 7.78 (d, 1H, aromat.), 7.92 (d,1H, aromat.), 8.31 (d, 1H, aromat.), 8.94 (d, 1H, aromat.), 11.50 (s, 1H, Indol-N-H), 13.68 (s, 1H, Chinolon-N-H)

$C_{15}H_{10}N_2S$ · 1/2 EtOH (273.4) Ber. C 70.3 H 4.79 N 10.2
Gef. C 70.6 H 4.79 N 10.3

Molmasse: 250 (ms)

5,11-DIHYDRO-10-METHYL-10*H*-INDOLO[3,2-b] CHINOLIN-11-THION **35b**

Aus **9**b nach *AAV 11b*.

Rote Kristalle, Schmp.275°-277° (1.EtOH, 2.EtOH/Petrolether), Ausb. 43 % d. Th.

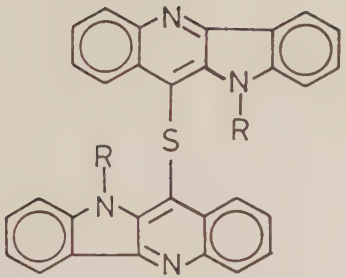
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1040 (C=S), 1650 (C=C)

UV (Dioxan): λ_{max}/nm (logε) = 216 (4.33), 250 (4.35), 315 (4.21), 380 (3.57), 450 (s, 3.92), 480 (4.20)

250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 4.66 (s, 3H, CH_3), 7.34 (m, 1H, aromat.),7.47 (t, 1H, aromat.), 7.72-7.76 (m, 2H, aromat.), 7.79 (d, 1H, aromat.), 7.87 (d, 1H, aromat.), 8.38 (d, 1H, aromat.), 9.01 (d, 1H, aromat.), 13.65 (s, 1H, NH), *s. Abb. 22*

$C_{16}H_{12}N_2S$ · 1/2 EtOH (287.4) Ber. C 71.0 H 5.26 N 9.7
Gef. C 70.7 H 5.30 N 9.8

Molmasse: 264 (ms)



36	a	b
R	H	Me

BIS-{[1]-10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLIN-11-YL}SULFID **36** a

Aus **19** a nach *AAV 12.*
Orangefarbene Kristalle, Schmp. 263°-264°(Zers.)(EtOH/H_2O)
Ausb. 54 % d.Th.
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3050 (NH)
UV (Dioxan): λ_{max}/nm (logε) = 206 (4.24), 228 (4.47), 280 (4.70), 350 (4.14), 410 (3.88)
250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 7.35 (mc, 2H, aromat.), 7.45 (m, 2H, aromat.), 7.64 (mc, 2H, aromat.), 7.74-8.22 (m, 4H, aromat.), 8.03 (d, 2H, aromat.), 8.33 (d, 2H, aromat.), 8.60 (d, 2H, aromat.) 12.25 (s, 2H, NH und NH'), *s. Abb. 23*
$C_{30}H_{18}N_4S \cdot H_2O$ (484.6) Ber. C 74.4 H 3.74 N 11.6
Gef. C 74.4 H 3.50 N 11.4
Molmasse: 466 (ms)

BIS-{[1]-10-METHYL-10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLIN-11-YL}SULFID **36** b

Aus **19** b nach *AAV 12.*
Orangefarbene Kristalle, Schmp.326°-328° (Zers.)(EtOH/H_2O)
Ausb. 66 % d.Th.
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1610 (C=C), 1620 (C=N)
UV (Dioxan): λ_{max}/nm (logε) = 202 (3.92), 226 (3.91), 286 (4.17), 350 (3.43), 425 (3.20)

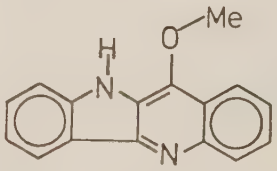
250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 4.59 (s, 6H, CH_3 und CH_3'), 7.14 (m, 2H, aromat.), 7.40-7.46 (m, 4H, aromat.), 7.76-7.89 (m, 4H, aromat.), 8.06-8.12 (m, 4H, aromat.), 8.40 (d, 2H, aromat.)

$C_{32}H_{22}N_4S \cdot H_2O$ (512.6) Ber. C 75.0 H 4.33 N 10.9
Gef. C 74.0 H 4.14 N 10.7

Molmasse: 494 (ms)

11-METHOXY-10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLIN **37**

1mmol **19** a wird mit 20 ml 0,1 N Na-methylatlösung versetzt und 1 Woche unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird i. Vak. eingeengt, in $CHCl_3$ aufgenommen und mit verd. HCl und H_2O gewaschen. Der nach dem Abdestillieren des $CHCl_3$ erhaltene Rückstand wird über eine Säule von 25 cm Länge, einem Durchmesser von 18 mm, beschickt mit Kieselgel, gegeben, das Elutionsmittel besteht aus $CHCl_3$/ Aceton 9+1 (V+V), Als Substanz 1 erhält man die Ausgangsverbindung, aus Substanz 2 die Verbindung **13**a, als Substanz 3 die Verbindung **37**.



Gelbe Kristalle, Schmp. 210°-212° (EtOH/H_2O), Ausb. 10 % d. Th.

IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3060 (NH)

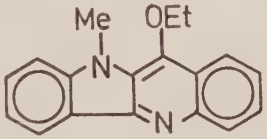
UV (MeOH): λ_{max}/nm (log ε) = 202 (3.82), 226 (4.07), 276 (4.31), 324 (s,3.60), 338 (3.83), 376(3.37), 396 (3.35)

250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 4.37 (s, 3H, CH_3), 7.28 (mc, 1H, aromat., H-7), 7.54-7.72 (m, 4H, aromat.), 8.17 (d, 1H, aromat.), 8.27-8.35 (m, 2H, aromat.), 11.43 (s, 1H, NH)

$C_{16}H_{12}N_2O \cdot 1/2\ H_2O$ (257.3) Ber. C 75.3 H 5.13 N 10.6
Gef. C 75.4 H 4.90 N 10.9

Molmasse : 248 (ms)

11-ETHOXY-10-METHYL-10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLIN **38**

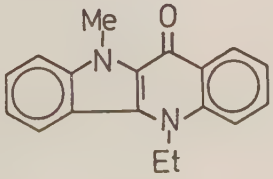


Aus **9** b nach *AAV 13a* oder *AAV 13b*,
aus Fraktion 1.
Gelbe Kristalle, Schmp. 83°-85°
(Toluol/Petrolether, 2.EtOH / H_2O), Ausb. 14 % d.Th.
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1610 (C=C), 1630 (C=N)
UV (MeOH): λ_{max}/nm (log ε) = 226 (4.46), 280 (4.71), 326 (3.94), 340(4.19), 388 (3.62), 406 (3.63), *s.Abb.26*
250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 1.58 (t, 3H, O-$CH_2\underline{CH_3}$, J=7), 4.16 (s, 3H, NCH_3), 4.32 (q, 2H, $O\underline{CH_2}CH_3$, J=7), 7.34 (m, 1H, aromat., H-7), 7.59-7.72 (m, 4H, aromat.), 8.19-8.28 (m, 2H, aromat.), 8.36 (d, 1H, aromat.), *s. Abb. 24*

$C_{18}H_{16}N_2O \cdot 1/2\ H_2O$ (285.3) Ber. C 75.7 H 6.00 N 9.8
Gef. C 74.2 H 5.61 N 9.6

Molmasse : 276 (ms)

5-ETHYL-10-METHYL-10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLIN-11-ON **39**



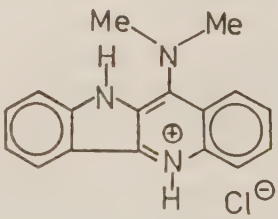
Aus **9** b nach *AAV 13a* oder *AAV 13b*
aus Fraktion 2.
Gelbe Kristalle, Schmp. 212°-213°
(Toluol/Petrolether, 2.EtOH / H_2O), Ausb. 9 % d.Th.
IR (KBr) : ν/cm^{-1} = 1585 (C=C), 1615 (C=N)
UV (MeOH): λ_{max}/nm (log ε) = 222 (4.22), 236 (4.30), 274 (4.53), 314 (4.15), 396 (3.89), 416 (3.99), *s.Abb. 26*

250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 1.56 (t, 3H, $CH_2\underline{CH}_3$, J=7.1), 4.35 (s, 3H, Indol-CH_3), 4.88 (q, 2H, $\underline{CH}_2CH_3$, J= 7.1), 7.27-7.40 (m, 2H, aromat.), 7.61 (m, 1H, aromat.), 7.70-7.82 (m, 2H, aromat.), 8.00 (d, 1H, aromat.), 8.28 (d, 1H, aromat.), 8.46 (d, 1H, aromat.)

$C_{18}H_{16}N_2O$ (276.3) Ber. C 78.2 H 5.84 N 10.1
Gef. C 77.2 H 5.90 N 9.8

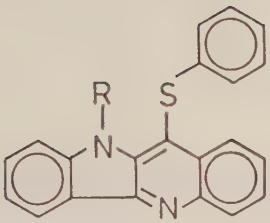
Molmasse: 276 (ms)

11-N-DIMETHYLAMINO-10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLIN-5-HYDROCHLORID **46**



1 mmol **19** a wird in 10 ml frisch destilliertem DMF 36 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert, der Rückstand in verd. HCl aufgenommen und mit $CHCl_3$ ausgeschüttelt. Die organische Phase enthält die Verbindung **9** a, die wäßrige Phase wird mit 10proz. NaOH alkalisiert, wiederum mit $CHCl_3$ extrahiert, eingeengt und aus EtOH umkristallisiert.
Gelbe Kristalle, Schmp. 262°-263° (EtOH), Ausb. 2 % d.Th.
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1585 (C=C), 1635 (C=N), 2920, 3360 (NH)
250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 3.65 (s, 6H, CH_3), 7.42 (t, 1H, aromat.), 7.64 (t, 1H, aromat.), 7.72-7.83 (m, 2H, aromat.), 7.94 (mc, 1H, aromat.), 8.18 (d, 1H, aromat.), 8.44 (d, 1H, aromat.), 8.52 (d, 1H, ar.), 11.65 (s, 1H, Indol-NH), 15.1 (s, verbreitert, Chinolinium-NH), *s. Abb. 27*

$C_{17}H_{16}ClN_3$ (334.3)



48	a	b	c	d
R	H	Me	OMe	OEt

11-PHENYLTHIO-10*H*-INDOLO[3,2-b] CHINOLIN **48**a

Aus **19**a nach *AAV 14*.
Gelborange Kristalle, Schmp.235°-237° (EtOH), Ausb. 65 % d.Th.
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3050 (NH)
UV (KBr): λ_{max}/nm (log ε) = 208 (4.37), 228 (4.39), 276 (4.60), 350 (4.07), 410 (3.68)
250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 7.07-7.26 (m, 5H, aromat., Phenyl-), 7.35 (m, 1H, aromat. H-7), 7.59-7.76 (m, 4H, aromat.), 8.31 (dd, 1H, aromat.), 8.38-8.45 (m, 2H, aromat.) 11.71 (s, 1H, NH)
$C_{21}H_{14}N_2S$ (326.4) Ber. C 77.3 H 4.32 N 8.6
Gef. C 76.5 H 4.10 N 8.6

Molmasse: 326 (ms)

10-METHYL-11-PHENYLTHIO-10*H*-INDOLO[3,2-b] CHINOLIN **48**b

Aus **19**b nach *AAV 14*.
Gelborange Kristalle, Schmp. 178°-181° (EtOH), Ausb. 66 % d.Th.
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1550, 1580 (C=C), 1620 (C=N)
UV (Dioxan): λ_{max}/nm (log ε) = 208 (4.41), 232 (4.39), 244 (4.35), 286 (4.63), 350 (3.99), 420 (3.67)
250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 4.25 (s, 3H, CH_3), 7.03-7.27 (m 5H, aromat., Phenyl-), 7.41 (mc, 1H, aromat., H-7), 7.61-7.77 (m, 4H, aromat.), 8.29 (dd, 1H, aromat., H-1), 8.43 (dd, 1H, aromat., H-6), 8.60 (dd, 1H, aromat., H-4)

$C_{22}H_{16}N_2S$ (340.5) Ber. C 77.6 H 4.74 N 8.2
Gef. C 77.4 H 4.62 N 8.0

Molmasse: 340 (ms)

10-METHOXY-11-PHENYLTHIO-10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLIN **48c**

Aus **19** c nach *AAV 14*.
Gelbe Kristalle, Schmp. 154°-156° (EtOH), Ausb. 45 % d.Th.
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1575, 1590 (C=C), 1620 (C=N)
UV (Dioxan): λ_{max}/nm ($\log \varepsilon$) = 208 (4.17), 238 (4.22), 283 (4.41), 350 (3.85), 400 (3.43)
250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 4.17 (s, 1H, CH_3), 7.11-7.26 (m, 5H, aromat., Phenyl-), 7.47 (m, 1H, aromat., H-7), 7.65-7.81 (m, 4H, aromat.), 8.30 (dd, 1H, aromat., H-1), 8.41 (d, 1H, aromat., H-6), 8.53 (dd, 1H, aromat., H-4)
$C_{22}H_{16}N_2OS$ (356.4) Ber. C 74.1 H 4.52 N 7.9
Gef. C 73.9 H 4.22 N 7.8

Molmasse: 356 (ms)

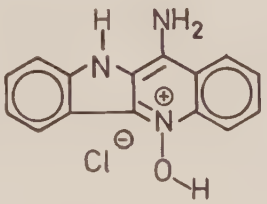
10-ETHOXY-11-PHENYLTHIO-10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLIN **48d**

Aus **19** d nach *AAV 14*.
Gelbe Nadeln, Schmp. 149°-151° (EtOH), Ausb. 88 % d.Th.
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1575, 1590 (C=C), 1620 (C=N)
UV (Dioxan): λ_{max}/nm ($\log \varepsilon$) = 208 (4.34), 238 (4.33), 283 (4.47), 350 (3.91), 400 (3.48)
250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 1.39 (t, 3H, $CH_2\underline{CH_3}$, J=7), 4.45 (q,2H, $\underline{CH_2}CH_3$, J=7), 7.08-7.25 (m, 5H, aromat., Phenyl-), 7.46 (dt, 1H, aromat., H-7), 7.65-7.81 (m, 4H, aromat.), 8.30 (dd, 1H, aromat., H-1), 8.41 (d, 1H, aromat., H-6), 8.53 (dd, 1H, aromat., H-4)
s.Abb. 28

$C_{23}H_{18}N_2OS$ (307.5) Ber. C 74.6 H 4.90 N 7.6
Gef. C 73.9 H 4.56 N 7.5

Molmasse: 370 (ms)

11-AMINO-10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLIN-5-OXID-5-HYDRO-CHLORID **49**·HCl



Aus **24**a,c oder d nach *AAV 15*, bei **24**a werden 100 ml $CHCl_3$ benötigt. Gelbe Kristalle, Schmp. ab 270° Zers. ($EtOH/H_2O$, Kühlschrank), Lit[5] ohne Schmp., Ausb. 20 % d. Th.
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1670 (C=N), 3220, 3360 (NH), *s. Abb. 31*
250-MHz-^{1}H-NMR ([D$_6$]DMSO): δ/ppm = 7.38 (m, 1H, aromat., H-7), 7.67-7.76 (m, 3H, aromat.), 8.05 (t, 1H, aromat.), 8.35 (d, 1H, aromat., H-1), 8.51 (d, 1H, aromat., H-6), 8.66 (d, 1H, aromat., H-4), 9.18 (s, 2H, NH_2), 12.73 (s, 1H, Indol-NH), 13.7 (~s, verbreitert, 1H, N^+-OH)

$C_{15}H_{12}ClN_3O$ (285.7) Molmasse: 249 (ms)

11-AMINO-10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLIN-5-OXID **49**

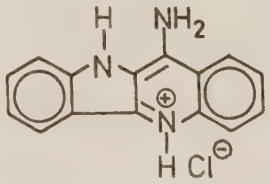
Aus **49**·HCl wird mit verd. NaOH die Base freigesetzt. Gelbe Kristalle, Schmp. ab 260° Zers. ($EtOH/H_2O$), Ausb. 80 % d. Th.
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1660 (C=N), 3120 (verbreitert, NH)
UV (MeOH): λ_{max}/nm (log ε) = 224 (4.23), 244 (4.14), 296 (4.57), 338 (3.53), 424 (3.89), 446 (3.96),
250-MHz-^{1}H-NMR ([D$_6$]DMSO): δ/ppm = 6.76 (s, 2H, NH_2), 7.26 (mc, 1H, aromat., H-7), 7.54 (d, 1H, aromat.), 7.59-7.64 (m, 2H, aromat.), 7.71 (t, 1H, aromat.), 8.39 (d, 1H, aromat., H-1), 8.70 (d, 1H, aromat., H-6), 8.91 (d, 1H, aromat., H-4), 11.42 (s, 1H, NH), *s. Abb. 29*

$C_{15}H_{11}N_2O$ H_2O (267.3) Ber. C 67.4 H 4.90 N 15.7
Gef. C 67.3 H 4.78 N 15.6

Molmasse: 249 (ms)

11-AMINO-10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLIN-5-HYDROCHLORID **50** · HCl

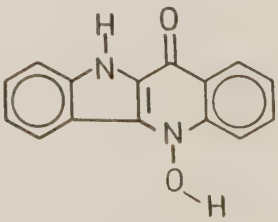
Aus **28** a nach *AAV 15*.
Gelbe Kristalle, Schmp. ab 280°
Zers. (EtOH/H_2O), Lit.[35] ohne
Schmp., Ausb. 13 % d.Th.



IR (KBr): ν /cm^{-1} = 1660 (C=N)
3180, 3340 (NH)
UV (MeOH): λ_{max} /nm (log ε) =
226 (4.08), 272 (4.29),
320 (3.82), 334 (4.01), 386 (3.58), 4.06 (3.66)
250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 7.39 (m, 1H, aromat., H-7),
7.63-7.79 (m, 3H, aromat.), 7.96 (t, 1H, aromat.)
8.13 (d, 1H, aromat., H-1), 8.47 (d, 1H, aromat.,
H-6), 8.60 (d, 1H, aromat., H-4), 9.10 (~s, 2H, NH_2),
12.22 (s, 1H, Indol-NH), 14.67 (s, 1H, Chinolin-NH)
$C_{15}H_{12}ClN_2$ (269.7) Molmasse: 233 (ms)

5-HYDROXY-10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLIN-11-ON **54**a

1 mmol **55** d oder e wird, falls
notwendig unter leichtem Erwärmen,
in 20 ml EtOH gelöst. Nach Zutropfen
von 10 ml Na-ethylat (2 mmol Na)
wird 30 min. bei Raumtemperatur
gerührt und anschließend das Lösungs-
mittel i.Vak. abdestilliert. Der Rück-
stand wird in H_2O aufgenommen und



mit $CHCl_3$ extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit verd. HCl neutralisiert, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und aus $EtOH/H_2O$ umkristallisiert.

Gelbliche Kristalle, Schmp. > 330° ($EtOH/H_2O$), Ausb. 35 % d.Th.

Verhalten gegen Fe^{3+}: braungrün, gegen NaOH: intensiv gelb

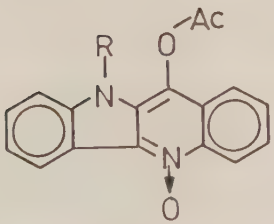
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1585 (C=C), 1635 (C=N), 2920 (NH), 3415 (OH)

UV (MeOH): λ_{max}/nm (log ε) = 200 (3.86), 231 (3.82), 270 (4.03), 308 (3.62), 394 (3.41)

250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 7.24 (m, 1H, aromat., H-7), 7.36 (m, 1H, aromat., H-2), 7.49-7.72 (m, 2H, aromat.), 7.73-7.87 (m, 2H, aromat.), 8.24 (dd, 1H, aromat., H-6), 8.38 (d, 1H, aromat., H-1), 11.71 (s, 1H, Indol-NH), 12.79 (s, 1H, OH), *s.Abb. 33*

$C_{15}H_{10}N_2O_2$ (250.3) Ber. C 72.0 H 4.03 N 11.2
Gef. C 71.5 H 3.69 N 11.2

Molmasse: 250 (ms)



55	a	b	c	d	e
R	H	Me	OMe	OEt	OCH_2COOMe

11-ACETOXY-10-ETHOXY-10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLIN-5-OXID **55** d

Aus **33** d nach *AAV 5b*.

Gelbe Kristalle, Schmp. 163° (Zers.) (Ethylacetat), Ausb. 35 % d.Th.

IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1305 (N→O), 1775 (C=O)

UV (MeOH): λ_{max}/nm (log ε) = 197 (4.24), 237 (4.38), 286 (4.90), 322 (3.69), 338 (3.78), 355 (3.95), 415 (3.69), 434 (3.65)

250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 1.45 (t, 3H, $CH_2\underline{CH}_3$, J=7), 2.64 (s, 3H, $COCH_3$), 4.40 (q, 2H, $\underline{CH}_2CH_3$, J=7), 7.47 (t, 1H, aromat., H-7), 7.71 (d, 1H, aromat, J=8.1), 7.77-7.90 (m, 3H, aromat.), 8.23 (dd, 1H, aromat., H-1), 8.75 (dd, 1H, aromat., H-6), 8.89 (d, 1H, aromat., H-4)

$C_{19}H_{16}N_2O_4$ (336.4) Ber. C 67.9 H 4.79 N 8.3
Gef. C 67.5 H 4.91 N 8.2

Molmasse: 336 (ms)

11-ACETOXY-10-METHOXYCARBONYLMETHYLENOXY-10*H*-INDOLO[3,2-b]CHINOLIN-5-OXID **55**e

Aus **33**e nach *AAV 5b*.

Gelbe Kristalle, Schmp. 172°-174° (Ethylacetat), Ausb. 56 % d.Th.

IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1300 (N→O), 1760 (C=O,Ester), 1770 (C=O, Acetoxy-)

UV (MeOH): λ_{max}/nm (log ε) = 244 (4.40), 288 (4.87), 324 (3.62), 340 (3.76), 356 (3.96), 410 (3.73), 430 (s, 3.65)

250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 2.61 (s, 3H, Acetoxy-CH_3), 3.78 (s, 3H, Ester-CH_3), 5.13 (s, 2H, CH_2), 7.50 (m, 1H, aromat., H-7), 7.77-7.91 (m, 4 H, aromat.), 8.21 (dd, 1H, aromat., H-1), 8.74 (dd, 1H, aromat., H-6), 8.87 (d, 1H, aromat., H-4)

$C_{20}H_{16}N_2O_5$ (364.4) Ber. 65.7 H 4.43 N 7.7
Gef. 65.1 H 4.42 N 7.5

Molmasse: 364 (ms)

16. Literaturverzeichnis

1 E.CLINQUART, Bull.Acad.Roy.Med.Belg.Ser.5. 9, 627 (1919).

2a RAYMOND-HAMET, C.R.Soc.Biol. 126, 768 (1937)
b C.R.Acad.Sci. 207, 1016 (1938).

3 E.GELLERT, RAYMOND-HAMET und E.SCHLITTLER, Helv.Chim.Acta 34, 642 (1951).

4 B.K.NOAMESI und S.O.A.BAMGBOSE, Planta Med. 39, 51 (1980).

5 F.FICHTER und R.BOEHRINGER, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 39, 3932 (1906).

6 C.SCHÖPF, An.Real.Soc.Españ.Fís.Quím. B51, 173 (1955).

7 A.A.L.GUNATILAKA, S.SOTHEESWARAN, S.BALASUMBRAMANIAM, A.J.CHADRASEKARA und H.T.SRIYANI, Planta Med. 39, 66 (1980).

8 K.BOAKYE-YIADOM und S.M.HEMAN-ACKAH, J.Pharm.Sci. 68, 1510 (1979).

9 S.O.A.BAMGBOSE und B.K.NAOMESI, Planta Med. 41, 392 (1981).

10 B.K.NOAMESI und S.O.A.BAMGBOSE, Planta Med. 44, 241 (1982).

11 B.K.NOAMESI und S.O.A.BAMGBOSE, Planta Med. 47, 100 (1983).

12 D.DWUMA-BADU, J.S.K.AYUN, N.I.Y.FIAGBE, J.E.KNAPP, P.L.SCHIFF Jr. und D.L.SLATKIN, J.Pharm.Sci. 67, 433 (1978).

13 M.P.SCHÜTZENBERGER, Compt.rend. 85, 147 (1877).

14a E.GIRAUD, Compt.rend. 89, 104 (1879).
b Compt.rend. 90, 1429 (1880).

15 R.BOEHRINGER, Dissertation Basel 1907.

16 K.GÖRLITZER und J.WEBER, Arch.Pharm.(Weinheim, Ger.) 314, 850 (1981).

17 K.GÖRLITZER, Arch.Parm. (Weinheim, Ger.) 312, 254 (1979).

18 K.GÖRLITZER und J.WEBER, Arch.Pharm.(Weinheim, Ger.) 313, 27 (1980).

19 K.GÖRLITZER und J.WEBER, Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.) 314, 76 (1981).

20 K.GÖRLITZER und D.HÖLSCHER, Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.) 315, 193 (1982).

21 E.LELLMANN und C.SCHLEICH, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 20, 434 (1887).

22 E.PRETSCH, T.CLERC, J.SEIBEL und W.SIMON, Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1976, S. H 325 ff.

23 R.WALTER, J.prakt.Chem. 53, 493 (1896).

24a K.HORITA, T.SUGIYAMA, Y.KITADE, S.SENDA und Y.MAKI, Synthesis 1982, 1097.

b J.Chem.Soc.Perkin Trans.I 1984, 583.

25 M.SOMEI und M.TSUCHIYA, Chem.Pharm.Bull. 29, 3145 (1981).

26 K.GÖRLITZER und J.WEBER, Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.) 314, 852 (1981).

27 E.OCHIAI, J.Org.Chem. 18, 534 (1953).

28 M.LaMONTAGE, D.DAGLI, S.KHAN und P.BLUMBERG, J.Med.Chem. 23, 981 (1980).

29 A.R.KATRITZKY, Quarterly reviews (Chem.Soc.London) 10, 395 (1956).

30 H.SUZUKI, N.SATO und A.OSUKA, Chem.Lett. 1980, 459.

31a R.L.SUNDBERG : The Chemistry of Indoles, Organic Chemistry, A Series of Monographs Vol.18, Academic Press, New York, London 1970, S. G 19.

31b B.CARDILLO, G.CASNATI, A.POCHINI und A.RICCA, Tetrahedron 23, 3771 (1967).

32 T.NAGAYOSHI, S.SAEKI und M.HAMANA, Chem.Pharm.Bull. 29, 1827 (1981).

33 L.A.PAQUETTE: Principle of Modern Heterocyclic Chemistry, W.A.Benjamin Verlag, New York 1968, S.257.

34 M.BALA, Pol.J.Chem. 55, 121 (1981).

35 S.J.HOLT und V.PETROW, J.Chem.Soc. 1947, 607.

36 F.FICHTER und F.ROHNER, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 43, 3488 (1910).

37 T.KOENIG und S.WIECZOREK, J.ORg.Chem. 33, 1530 (1968).

38 K.PILGRAM und H.OHSE, J.Org.Chem., 34, 1592 (1969).

39 E.HOWARD Jr. und W.F.OLSZEWSKI, J.Amer.Chem.Soc.81, 1483 (1959).

40 K.NICKISCH, W.KLOSE und F.BOHLMANN, Chem.Ber. 113, 2036 (1980).

41 V.BOEKELHEIDE und W.-J.LINN, J.Amer.Chem.Soc. 76, 1286 (1954).

42 K.NAKANISHI: Infrared Absorption Spectroskopy-Practical, Holden Day Inc. San Franzisco, Nakodo Corp. Tokyo 1962, S.52.

43 A.ZAYED, H.H.ZOOROB und M.F.ElWASSIMI, Pharmazie 33, 572 (1978).

44 R.SHABANA, S.SCHEIBYE, K.CLAUSEN, S.O.OLESEN und S.O.LAWESSON, Nouv.J.Chim. 4, 47 (1980).

45 J.WEBER, Dissertation, Freie Universität Berlin 1981.

46 T.HIROSE, S.MISHIO, J-J.MATSUMOTO und S.MINAEMI, Chem. Pharm.Bull. 30, 2399 (1982).

47 J.OEHLKE, E.SCHRÖTTER,S.DOVE, H.SCHICK und H.NIEDRICH, Parmazie 38, 591 (1983).

48 W.A.BOLHOFER, A.A.DEANA, C.N.HABECKER, J.M.HOFFMANN, N.P.GOULD, A.M.PIETRUSZKIEWICZ, J.D.PRUGH, M.L.TORCHIANA, E.J.CRAGOE Jr. und R.HIRSCHMANN, J.Med.Chem. 26, 538 (1983).

49 A.MAHAMOUD, J.P.GALY, E.J.VINCENT, A.M.GALY und J.BARBE, J.Heterocycl.Chem. 19, 503 (1982).

50 A.R.SURREY und H.F.HAMMER, J.Amer.Chem.Soc. 68, 113 (1946).

51 H.GILDEMEISTER, H.KNORR, H.MILDENBERGER und G.SALBECK, Justus Liebigs Ann.Chem. 1982, 1656.

52 N.L.DRAKE, H.J.CREECH, D.DRAPER, J.A.GARMAN, S.HAYWOOD, R.M.PECK, E.WALTON und J.O.VAN HOOK, J.Amer.Chem.Soc. 68, 214 (1946).

53 F.F.MOLOCK und D.W.BOYKIN, J.Heterocycl.Chem. 20, 681 (1983).

54a C.RIVALLE, F.WENDLING, P.TAMBOURIN, J.M.LHOSTE und E.BISAGNI, J.C.CHERRMANN, J.Med.Chem. 26, 181 (1983).

b E.BISAGNI, C.DUCROQ, J.M.LHOSTE, C.RIVALLE und A.CIVIER, J.Chem.Soc. Perkin Trans.I 1979, 1706.

55 J.H.BURCKHALTER, E.M.JONES, W.F.HOLCOMB und L.A.SWEET, J.Amer.Chem.Soc.65, 2012 (1943).

56 C.A.DEMERSON und L.G.HUMBER, Can.J.Chem. 57, 3296 (1979).

57 G.K.MITRA und B.C.PATHAK, J.Indian Chem.Soc. 59, 367 (1982).

58 E.F.ELSLAGER, N.F.HALEY, J.R.McLEAN, D.POTOCZAK und H.VELOSO, J.Med.Chem. 15, 61 (1972).

59 W.A.DENNY, G.J.ATWELL und B.C.BAGULEY, J.Med.Chem. 26, 1625 (1983).

60 G.SPIELBERGER in HOUBEN-WEYL: Methoden der Organischen Chemie, Bd XI/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952, S.30.

61 Drugs of the Future 5, 357 (1980).

62 J.HEINDL, H.-W.KELM, E.DOGS, A.SEEGER und C.A.HERRMANN, Eur.J.Med.Chem.-Chim.Ther. 12, 549 (1977).

63 J.J.D'AMICO, S.T.WEBSTER,R.H.CAMPELL und C.E.TWINE, J.Org.Chem. 30, 3618 (1965).

64 N.D.HEINDEL und P.D.KENNEWELL, J.Chem.Soc.Chem.Comm. 38, (1969).

65 K.GÖRLITZER und J.WEBER, Arch.Pharm. (Weinheim,Ger.) 315, 532 (1982).

66a O.DANN, P.NICKEL, W.-R.HÖLZEL, K.G.LISSON, E.FINK und W.STENDING, Arzneim.Forsch./Drug.Res. 32(II), 1016 (1982).

b P.NICKEL und E.FINK, Arch.Pharm. (Weinheim,Ger.) 305, 442, (1972).

67 S.HÜNIG und M.KIESSEL, Chem.Ber. 91, 380 (1958).

68 J.H.BILLMANN und J.W.McDOWELL, J.Org.Chem. 26, 1437 (1961).

69 A.MEY, Dissertation, Würzburg 1982.

70 E.OCHIAI und M.KATADA, J.Pharm.Soc.Jpn. 63, 186 (1943).

71 G.GANSSER, C.VIEL, C.MALOY und S.CROS, Il Farmaco, Ed. Sci. 35, 887 (1980).

72 G.J.ATWELL und B.F.CAIN, J.Med.Chem. 11, 295 (1968).

73 F.D.BELLAMY und K.OU, Tetrahedron Lett. 25, 839 (1984).

74 A.ROSOWSKY und N.PAPATHANASOPOULOS, J.Heterocycl.Chem. 9, 1235 (1972).

75 H.VORBRÜGGEN und K.KROLIKIEWICZ, Chem.Ber. 117, 1523 (1984).

76 H.VORBRÜGGEN und K.KROLIKIEWICZ, Justus Liebigs Ann. Chem. 1976, 745.

77 W.DÜRCKHEIMER, W.RAETHER, H.SELIGER und H.SEIDENROTH Arzneim.Forsch./Drug Res. 30(II), 1041 (1980).

78 Drugs of the Future 5, 343 (1980).

79 P.M.GILIS, A.HAFNER und W.BOLLAERT, Eur.J.Med.Chem./ Chim.Ther. 15, 185 (1980).

80 J.TANI, Y.MONSHIKA und T.YAMAGUCHI, Chem.Pharm.Bull. 30, 3530 (1982).

81 J.TANI, Y.MONSHIKA und T.YAMAGUCHI, Chem.Pharm.Bull. 30, 3517,(1982).

82 A.ROEDIG, P.GEIST und H.GÖPFERT, Chem.Ber. 113, 1768 (1980).

83 M.ANTOINE, S.CHABASSIER, S.GEIGER, J.LEBLEVEC, J.LECOENT, M.PESSON, D.RICHER, E.HORVATH, M.P. DeLAJUDIE, S.PATTE und B.PRODEAU, Eur.J.Med.Chem./Chim.Ther. 7, 434 (1972).

84 M.HAMANA und M.YAMASAKI, Chem.Pharm.Bull. 10, 51 (1962).

85 A.OHTA und E.OCHIAI, Chem.Pharm.Bull. 10, 1260 (1962).

86 J.OEHLKE, Pharmazie 38, 591 (1983).

87 A.R.KATRITZKY,J.Chem.Soc. 1956, 2404.

88 J.C.CRAIG und K.K.PURUSHOTHAMAN, J.Org.Chem. 35, 1721 (1970).

89 DMS UV-Atlas organischer Verbindungen, Verlag Chemie, Weinheim, Butterworths, London 1966.

Lebenslauf

Geburtsdatum	20. Juni 1958
Geburtsort	Bremerhaven
Eltern	Horst Ventzke Renate Ventzke, geb. Marschel
Schulbildung	Ostern 1965 - Juli 1968 Gaußschule, Bremerhaven
	August 1968 - Juli 1970 Theodor-Storm - Schule (Gymnasium), Bremerhaven
	September 1970 - Mai 1976 Geschwister-Scholl-Schule (Gymnasium), Bremerhaven
	Abitur: 13. Mai 1976
Beruflicher Werdegang	WS 1976/77 - WS 1979/80 Studium der Pharmazie an der Freien Universität Berlin
	2. Staatsexamen: 26. März 1980
	April 1980 - September 1980 Praktisches Jahr (6 Monate) in der Donau-Apotheke, Berlin-Neukölln
	Oktober 1980 Beginn der vorliegenden Dissertation
	3. Staatsexamen: 25. Mai 1981
	Approbation als Apotheker: 20. Juli 1981
	1. Februar - 31. September 1981 Überarbeitung von Monographien des DAB 8 im Auftrage des Bundesgesundheitsamtes, Berlin
	Seit Oktober 1981 Wissenschaftliche Mitarbeiterin (Teilzeitbeschäftigung) am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin

H.VON SAALFELD in: L.GROS, H.RINGSDORF und H.SCHUPP, Angew. Chem. 93, 311-332 (1981).